

Université de Paris
FACULTE DE PHARMACIE

RECHERCHES sur l'ACIDE PHENOXYACETIQUE
et
QUELQUES-UNS de SES DERIVES

Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur
de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 26 Février 1951 par

Monsieur J. M A S S E

Pharmacien
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

J U R Y

M. CHARONNAT	Président
M. GAUTIER	Professeur
M. MOREAU	Maître de Conférence

Université de Paris

FACULTE de PHARMACIE

RECHERCHES SUR L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

et

QUELQUES-UNS DE SES DERIVES

Thèse pour l'obtention du diplôme
de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le 26 Février 1951 par

Monsieur J. MASSE
Pharmacien
ancien Interne des Hôpitaux de Paris

- JURY -

Mr CHARONNAT	Président
Mr GAUTIER	Professeur
Mr MOREAU	Maître de Conférence



1410

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

MM. RENE FABRE, Doyen
 DELABY, Assesseur
 G. CUVIER, Secrétaire

MM. L. JEANDEL, Rédacteur princip. E. BUVAT, Commis
 A. QUILLIOT, Rédacteur. Mme M.L. ESPINASSE, Commis.
 Mlle M. DENNY, Commis.

PROFESSEURS

MM. FABRE	Toxicologie
DELABY	Pharmacie chimique
PICON	Chimie minérale
MASCRE	Botanique
FLEURY	Chimie biologique
JANOT	Pharmacie galénique
CHARONNAT	Chimie organique
VALETTE	Zoologie appliquée
BEDEL	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie
PARIS	Histoire naturelle des médicaments simples d'origine végétale
GUILLLOT	Physique
GAUTIER	Chimie analytique
Mlle LAMBIN	Microbiologie
MM. RAOUL	Professeurs sans chaire
DOMANGE	
CRETE	
COURTOIS	

Doyen honoraire: M. RADAIS.

Professeurs Honoraires

MM. DELEPINE et LEBEAU, Membres de l'Institut. COUTIERE, BOUGAULT,
 LUTZ, HERISSEY, LAUNOY et SOMMELET.

MAITRES DE CONFERENCES

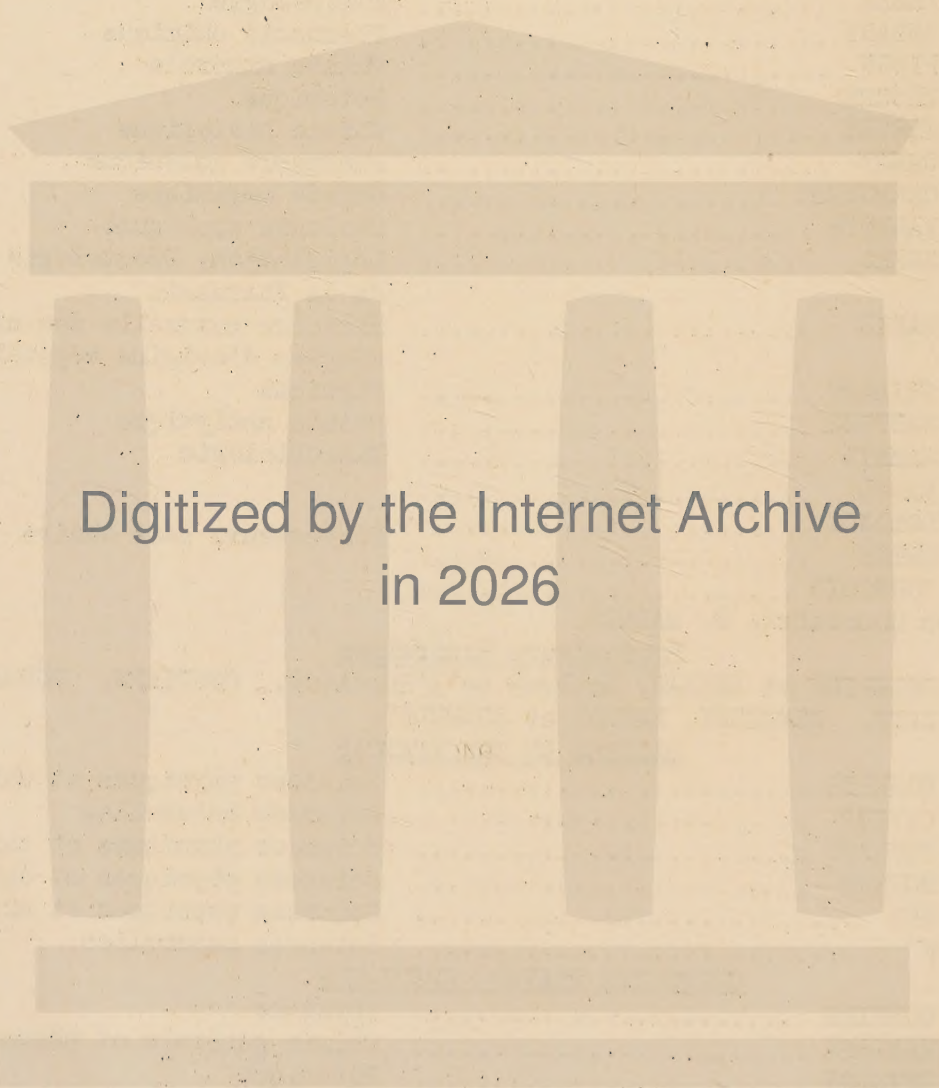
MORETTE	Sciences physiques et chimiques
CAVIER	Sciences naturelles
TRUHAUT	Sciences physiques et chimiques
MOREAU	Sciences physiques et chimiques
GUY	Sciences physiques et chimiques
N	Sciences naturelles.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. CORRIEZ	Physique
HARISPE	Chimie générale et pharmaceutique.
DEYSSON	Botanique
GERMAN	Microbiologie
GIRARD	Chimie biologique
MANGEOT	T.P. 4 ^o année
PIETTE	Biologie animale
RENAULT	Chimie analytique.

INSTITUT DE PHARMACOTECHNIE ET DE PHARMACODYNAMIE

N	Pharmacotechnie chimique
MM. GOUTAREL	Pharmacotechnie galénique
QUEVAUVILLER	Pharmacodynamie.
	Bibliothécaire en chef: M. GARNIER
	Bibliothécaires : Mlle LAVAUD,
	Mme KREHMER.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550412_0056

RECHERCHES SUR L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

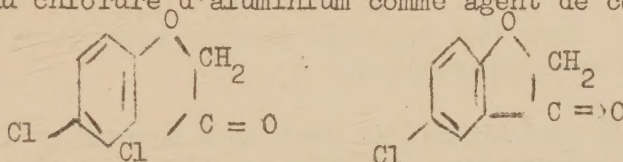
et

QUELQUES-UNS DE SES DERIVES

INTRODUCTION

L'acide phénoxyacétique fut préparé pour la première fois par HEINTZ (1) en 1859, par action du phénolate de sodium sur l'acide monochloracétique à 150°. Cet acide et ses composés ne présentaient avant 1940 qu'un intérêt très restreint. Ayant peu d'emplois industriels, ces corps furent utilisés comme terme de passage pour les synthèses chimiques.

C'est ainsi que MINTON et STEPHEN (2) préparèrent à partir des acides 4 méthyl et 4 chlorophénoxyacétiques, les coumarones correspondantes en se servant du chlorure d'aluminium comme agent de condensation.



KOELSCH (3) proposa d'employer les dérivés de l'acide phénoxyacétique en analyse pour la caractérisation des phénols, les chloro et bromophénols donnant en effet par action de l'acide monochloracétique des dérivés de point de fusion bien déterminés et faciles à obtenir (cette réaction, toutefois, ne marche pas avec les nitrophénols).

La découverte, vers 1940, des propriétés herbicides des dérivés dichlorés dans le noyau de l'acide phénoxyacétique a amené de nombreux chercheurs à reprendre l'étude de ces composés.

Actuellement, l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique, plus connu sous l'abréviation de "2-4 D" est préparé industriellement par tonnes et employé communément en agriculture. Beaucoup d'autres dérivés de l'acide phénoxyacétique sont préparés et testés en tant qu'agents de croissance végétale. Ces recherches ont eu lieu principalement aux Etats-Unis et il ne semble pas qu'en France la vogue de ces herbicides soit aussi grande.

A notre connaissance il n'existe pas actuellement de travaux donnant une vue d'ensemble sur cette série de composés aux usages si importants.

C'est dans cet esprit que Monsieur le Professeur CHARONNAT a bien voulu nous confier ce travail; notre monographie limitée à l'acide phénoxyacétique et à ses dérivés, est une étude chimique de substances dans laquelle nous nous sommes efforcés de grouper et de classer les renseignements bibliographiques que nous avons pu recueillir et de les compléter par quelques travaux personnels.

Le plan de notre exposé s'établit ainsi :

- 1°) Préparation de l'acide phénoxyacétique.
- 2°) Dérivés de l'acide phénoxyacétique.
- 3°) Usages de ces composés.

Nous laisserons de côté les dérivés fort nombreux comportant deux ou plusieurs noyaux, comme les dérivés naphtoxyacétiques et les dérivés où l'acide acétique est remplacé par un de ses homologues.

Dans la première partie, nous exposerons nos essais en vue d'améliorer les rendements des réactions de préparation de l'acide phénoxyacétique en étudiant systématiquement les principaux facteurs intervenant dans le rendement. Cette étude nous a amené également à décrire les préparations de dérivés fonctionnels de l'acide phénoxyacétique, tels qu'ester et amide et à donner les constantes physiques de quelques esters de l'acide phénoxyacétique non encore décrits.

Dans une deuxième partie, nous étudierons les dérivés nucléaires de l'acide phénoxyacétique :

a) dérivés nitrés dont nous donnerons les principales préparations et plus spécialement dérivés trinitrés : préparation de l'ester trinitro-phénoxyacétique et action de différents réactifs sur cet ester.

b) dérivés aminés et essai de réduction des dérivés trinitrés.

c) Enfin, dérivés hétérogénés : ce sont ces dérivés qui sont à l'heure actuelle les plus utilisés et ceux dont l'étude a été la plus poussée. Nous avons fait l'étude bibliographique du plus connu : l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique, et de quelques-uns de ses dérivés. Nous la ferons suivre d'une liste étendue des autres dérivés de l'acide phénoxyacétique actuellement préparés.

Nous terminerons notre exposé en indiquant les principaux usages de ces composés et nous insisterons plus spécialement sur leur emploi comme agents de croissance végétale, en nous efforçant de dégager, à travers les innombrables renseignements que l'on peut trouver à ce sujet dans la littérature, les principales règles d'utilisation et le mode d'action de ces substances d'usage si commun à l'heure actuelle.

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, nous adresserons à Monsieur le Professeur CHARONNAT, nos plus sincères remerciements pour l'accueil si cordial qu'il nous a réservé dans son laboratoire.

Nous avons bénéficié, non seulement de ses conseils scientifiques éclairés mais aussi de sa constante sollicitude.

Qu'il veuille trouver ici, l'expression respectueuse de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions Monsieur le Professeur GAUTIER et Monsieur le Maître de Conférences MOREAU d'avoir bien voulu accepter de faire partie

de notre Jury. Qu'ils trouvent ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions aussi Madame J.V. HARISPE, assistante de la Chaire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Paris qui a bien voulu nous accorder son aide patiente et si précieuse, ainsi que ses conseils précis et amicaux.

Nous sommes vivement reconnaissants à Monsieur HARISPE Chef de Travaux Pratiques à la Faculté de Pharmacie de Paris de l'intérêt qu'il nous a témoigné et des conseils qu'il nous a donnés pendant l'année passée comme moniteur aux Travaux Pratiques.

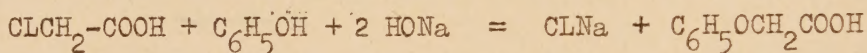
Enfin, nous remercions Monsieur le Docteur PIETTE, Pharmacien des Hôpitaux de Paris, Chef de Travaux à la Faculté de Pharmacie de Paris, de l'intérêt qu'il nous a témoigné pendant la durée de notre Internat.

- P R E M I E R E P A R T I E -

PREPARATION DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

Alors que de nombreux auteurs ont décrit des méthodes de préparation des dérivés de l'acide phénoxyacétique et notamment de ses dérivés halogénés sur le noyau, les renseignements concernant la préparation de l'acide lui-même sont assez peu nombreux. On peut classer les réactions de préparation de cet acide en trois groupes :

- 1) - Celles qui font intervenir l'acide monochloracétique sur du phénol en présence d'hydroxyde de sodium ou de potassium d'après la réaction :



- 2) - Celles qui remplacent au départ l'acide monochloracétique par un de ses dérivés fonctionnels : un ester ou un amide.
- 3) - Celles enfin, qui conduisent à l'acide phénoxyacétique par oxydation du phénoxyéthanol. Il s'agit ici, non plus d'une réaction de préparation à proprement parler, mais d'un mode de formation.

Nous allons étudier successivement ces trois classes de réactions et rechercher les meilleures conditions opératoires pour obtenir un rendement appréciable en acide phénoxyacétique.

I - ACTION DE L'ACIDE MONOCHLORACETIQUE SUR LE PHENOL

EN MILIEU ALCALIN

La plupart des auteurs ont choisi cette voie pour atteindre l'acide phénoxyacétique.

GIACOSA (4) mélange au bain-marie parties égales de phénol et d'acide monochloracétique. Il verse dans le mélange fondu 4 parties en poids de lessive de soude de densité 1,3; une réaction violente se produit. Le phénoxyacétate de sodium cristallise par refroidissement; on le décompose par acide chlorhydrique. L'acide phénoxyacétique obtenu est recristallisé au sein de l'eau qui abandonne des aiguilles blanches fusibles à 99°.

Giacosa n'a pas indiqué le rendement de cette réaction. En répétant cette expérience plusieurs fois, nous avons obtenu un rendement d'environ 15%

FRITZCHE (5) opère d'une manière analogue en laissant au contact du bain-marie bouillant, un mélange de phénate de sodium et de monochloracétate de sodium, pendant une durée variant de 1 h. à 1 h. 30.

Mais là encore, le rendement de la réaction est assez faible.

GAMBETTA (6), SPICA (7) et SPITZER (8) font observer qu'avec ces méthodes de préparation, 75 % environ du phénol n'entre pas en réaction et se retrouve inchangé à la fin de l'opération.

Gambetta propose, pour améliorer le rendement, d'opérer en faisant entrer en réaction, pour une molécule de phénol, 2 à 2,5 molécules d'acide monochloracétique et 5 molécules d'hydroxyde de potassium en solution diluée (10 à 15%). La réaction se fait au bain-marie bouillant, en prolongeant le temps de contact plusieurs heures. Avec un tel procédé, il élève le rendement à 60%.

Nous avons repris ces expériences et obtenu les chiffres suivants qui justifient les proportions indiquées précédemment :

PHENOL	HOK	CLCH ₂ COOH.	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	11,2 g.	10 g.	200 cc.	100°	2 h.	20 %
10 g.	28 g.	21 g.	200 cc.	100°	2 h.	60 %

Nous avons essayé de modifier les différents facteurs tels que concentration des solutions employées, température de chauffage et durée de ce chauffage, pour augmenter encore le rendement.

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION -

PHENOL	HOK	CLCH ₂ COOH.	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	2 h.	60 %
10 g.	28 g.	21 g.	100 g.	100°	2 h.	51 %
10 g.	28 g.	21 g.	300 g.	100°	2 h.	55 %

La concentration de 5 % en phénol semble donc être la meilleure dans ces conditions expérimentales.

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE -

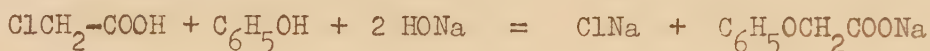
PHENOL	HOK	CLCH ₂ COOH.	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	70°	2 h.	20 %
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	2 h.	60 %

Une diminution de la température semble donc dans les conditions choisies amener une diminutions de rendement. Il nous restait alors à étudier l'influence du temps de chauffage en opérant dans les conditions optima de température et de concentration précédemment déterminées.

INFLUENCE DE LA DUREE DE CHAUFFAGE -

PHENOL	HOK	CLCH ₂ COOH	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	2 h.	60 %
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	4 h.	70 %
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	6 h.	90 %
10 g.	28 g.	21 g.	200 g.	100°	8 h.	86 %

En prolongeant le chauffage on arrive donc à améliorer le rendement. Mais ce rendement est ici exprimé par rapport à la quantité de phénol employée. En l'exprimant par rapport à l'acide monochloracétique mis en réaction, il est deux fois plus faible : (pour une molécule de phénol, nous faisons intervenir deux molécules d'acide monochloracétique). C'est pourquoi, abandonnant la technique de Gambetta, nous nous sommes attachés à améliorer le rendement d'une réaction mettant en jeu des quantités équimoléculaires de phénol et d'acide :



Adoptant d'abord le milieu aqueux, nous avons recherché la concentration qui fournit le meilleur rendement. Cette concentration optimum obtenue, nous avons, comme précédemment, examiné l'influence de la durée de chauffage et celle de la température. Nous avons ensuite fait varier le solvant seul dans les conditions optima déterminées, et suivi l'évolution du rendement.

MODE OPERATOIRE POUR LA REACTION EQUIMOLECULAIRE

Nous avons adopté le mode opératoire suivant, pour toutes les réactions de comparaison :

On fait dissoudre 10 g. de phénol (P.M. 94) et 10 g. d'acide monochloracétique (P.M. 93,5), dans le solvant choisi. On ajoute alors 9 g. d'hydroxyde de sodium par petites portions; on chauffe la solution à température voulue; après refroidissement on acidifie à l'aide d'acide chlorhydrique; l'acide phénoxyacétique précipite; on alcalinise la solution par du bicarbonate de sodium, extrait le phénol resté libre à l'éther, libère de nouveau par de l'acide chlorhydrique, l'acide phénoxyacétique que l'on extrait finalement à l'éther. Le produit brut ainsi obtenu, est purifié par cristallisation au sein de l'eau.

Les rendements obtenus au cours de ces différents essais sont indiqués par rapport au phénol ou à l'acide monochloracétique, puisque nous avons employé des poids égaux de réactifs ayant, à très peu de chose près, le même poids moléculaire.

ROLE DES DIVERS FACTEURS DANS LA REACTION EQUIMOLECULAIRE

INFLUENCE DE LA CONCENTRATION -

Les différentes expériences sont résumées dans le tableau suivant :

PHENOL	HoNa	ClCH ₂ COOH	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	9 g.	10 g.	150 g.	108°	4 h.	45 %
"	"	"	50 g.	"	"	47,5 %
"	"	"	150 g.	"	6 h.	62 %
"	"	"	50 g.	"	"	65 %

Nous voyons donc qu'une augmentation de la concentration de la solution influe légèrement sur le rendement de cette réaction. Nous n'avons pas pu diminuer davantage la quantité d'eau car, au-delà de cette concentration nous serions en phase hétérogène.

INFLUENCE DE LA DUREE DE CHAUFFAGE -

Nous voyons déjà, d'après le tableau précédent qu'une augmentation de la durée de chauffage élève le rendement. Nous avons complété ces expériences et obtenu les résultats suivants :

PHENOL	HoNa	ClCH ₂ COOH	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	9 g.	10 g.	50 cl	108°	4 h.	47,5 %
"	"	"	"	"	6 h.	65 %
"	"	"	"	"	8 h.	64,8 %
"	"	"	"	"	15 h.	67,5 %
"	"	"	"	"	20 h.	65,5 %

Les quatre derniers rendements ne se différencient pas assez pour que nous puissions parler de maximum dans le rendement de cette réaction. Il semble même que nous sommes en présence d'un plateau. Nous pourrions penser ici que la réaction est limitée par la réaction inverse d'hydrolyse. Pourtant d'après CLUND (9), cette réaction a lieu à une température de 275° : par chauffage de l'acide phénoxyacétique avec de l'hydroxyde de potassium; à raison d'une molécule d'acide pour 4 molécules d'hydroxyde et à la température de 275°, il y a hydrolyse avec production de phénol à peu près pur. (Rendement de 50% à 75%). A une température voisine de 100°, cette réaction ne doit donc pratiquement pas se produire

et il est difficile de penser que c'est elle qui limite le rendement de la réaction à 65 %.

INFLUENCE DE LA TEMPERATURE -

Nous avons mis en comparaison avec les expériences précédemment effectuées au voisinage de 100° avec d'autres effectuées à la température ordinaire; et comme la vitesse de réaction s'y trouve du fait de la basse température, considérablement réduite, nous avons augmenté progressivement, la durée de la réaction. Dans ces expériences, nous avons dissout le phénol et l'acide monochloracétique dans l'eau, ajouté l'hydroxyde de sodium, et abandonné la solution obtenue à la température ambiante.

Des cristaux apparaissent d'ailleurs assez rapidement, formés de phénoxyacétate de sodium. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

PHENOL	HoNa	ClCH ₂ COOH	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDEMENT
10 g.	9 g.	10 g.	50 cl	17°	30 j.	46 %
"	"	"	"	20°	30 j.	62 %
"	"	"	"	"	90 j.	78 %
"	"	"	"	"	150 j.	80 %

Nous obtenons donc par un contact de 150 jours, le meilleur rendement (80%) que nous ayons obtenu jusqu'ici.

DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

D'après ces résultats, nous voyons que la réaction de formation de l'acide phénoxyacétique est une réaction incomplète et qu'elle semble se faire d'autant plus facilement que la température à laquelle sont conduites les opérations est plus basse.

L'hypothèse d'une hydrolyse de l'acide phénoxyacétique formé n'est pas admissible. Par contre, nous pouvons penser à une concurrence entre la réaction de formation de l'acide phénoxyacétique et une réaction d'hydrolyse de l'acide monochloracétique :



Dans cette hypothèse, nous avons essayé de réduire cette dernière réaction en introduisant l'acide monochloracétique en solution aqueuse goutte à goutte pendant l'opération. Les résultats, réunis dans le tableau suivant, ne nous ont montré aucune amélioration du rendement de la réaction, mais au contraire une diminution :

PHENOL	HoNa	ClCH ₂ COOH	EAU	TEMPERATURE	DUREE	RENDMENT
10 g.	9 g.	10 g.	150 cc.	108°	4 h.	45 %
"	"	10 g. (en sol. dans 50cc d'eau, et introduits goutte à goutte)	"	"	"	25 %

INFLUENCE DU SOLVANT -

Nous avons ensuite remplacé l'eau par différents solvants et obtenu les résultats suivants :

PHENOL	HONa	ClCH ₂ COOH	SOLVANT	TEMPERATURE	DUREE	RENDMENT
10 g.	9 g.	10g.	50 cc. eau	108°	6 h.	65 %
"	"	"	CH ₃ CH ₂ OH	ébullition.	"	57 %
"	"	"	alcool iso-amylique.	"	"	56 %
"	"	"	CH ₃ OH	"	"	38 %

Nous voyons donc qu'il n'y a aucun avantage à remplacer l'eau par un autre solvant, puisque le rendement diminue et qu'en outre le prix de revient du solvant n'est pas négligeable.

En résumé les expériences en réaction équimoléculaire, et conduites d'après la technique décrite précédemment, nous ont montré d'une part que la réaction de formation de l'acide phénoxyacétique était plus complète à la température ordinaire qu'au voisinage de 100° et que, d'autre part, à cette dernière température le rendement semble limité à 64 %.

Devant ces résultats, nous avons de nouveau modifié le mode opératoire pour appliquer celui préconisé par POKORNY (10), pour la préparation de l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique.

On chauffe des quantités équimoléculaires de phénol et d'acide monochloracétique avec un léger excès d'hydroxyde de sodium dissout dans 450 cc d'eau (quantité de solvant pour une molécule-gramme de chacun des réactifs) jusqu'à évaporation à sec de la solution et on reprend le résidu par 200 cc d'eau. On décompose le sel de sodium, mis ainsi en solution par 15 cc d'acide chlorydrique concentré. On purifie le produit obtenu, en repassant en milieu alcalin par du bicarbonate de sodium, extrait le phénol non entré en réaction par de l'éther et finalement, après acidification par ClH extrait l'acide phénoxyacétique par l'éther.

Nous avons obtenu pour trois expériences, des rendements de 75, 72,7 73,2%, alors que pour l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique Pokorny indique un rendement de 87 % en partant du dichlorophénol.

ESSAIX COMPLEMENTAIRES

Nous avons recherché, dans les eaux mères provenant de cette réaction, l'acide monochloracétique, grâce à la réaction que donne cet acide avec l'acide thioglycolique (II) et nous avons constaté l'absence d'acide monochloracétique.

Devant ces résultats, nous avons essayé d'améliorer le rendement en augmentant la quantité d'acide monochloracétique de 1/3. Mais nous avons abouti à un échec avec un rendement de seulement 56 %.

Enfin, le remplacement de l'hydroxyde de sodium par l'hydroxyde de potassium n'a pas non plus donné de résultats favorables. Ces opérations sont résumées dans le tableau suivant :

PHENOL	HONa ou HOK	ClCH ₂ COOH	EAU	RENDEMENT
10 g.	HOK 13 g.	10 g.	50 cc	64 %
"	HONa 11 g.	15 g.	"	54 %
"	" 9 g.	10 g.	"	75 %
"	" "	"	"	72,7%
"	" "	"	"	73,2%

- CONCLUSION -

De toutes ces expériences, nous pouvons conclure que la réaction de préparation de l'acide phénoxyacétique par action directe du phénol sur l'acide monochloracétique, en proportions équimoléculaires et en milieu alcalin, semble être parasitée par l'hydrolyse de l'acide monochloracétique.

Nous avons obtenu le meilleur rendement par une action lente, à la température de 20° environ, et avec un contact de plusieurs mois.

Nous allons maintenant étudier l'influence sur la réaction du remplacement de l'acide monochloracétique par un de ses dérivés fonctionnels : un ester ou un amide.

Nous étudierons en même temps, les esters de l'acide phénoxyacétique et plus spécialement la préparation de ces esters.

II - ESTERS DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

Action des esters de l'acide monochloracétique sur le phénol en milieu alcalin

Plusieurs voies ont été suivies pour préparer les esters de l'acide phénoxyacétique :

- 1) - estérification de l'acide phénoxyacétique.
- 2) - action d'esters de l'acide monochloracétique ou monobromacétique sur le phénol en milieu alcalin.

Nous allons tout d'abord étudier les différents esters de l'acide phénoxyacétique décrits dans la littérature; nous examinerons ensuite l'influence de l'estérification de l'acide monochloracétique par des alcools de poids moléculaire croissant sur sa condensation avec le phénol en milieu alcalin, et enfin, nous décrirons plus particulièrement la préparation de phénoxyacétate du diéthylaminoethanol.

A - PRINCIPAUX ESTERS DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE.

Phénoxyacétates de méthyle et d'éthyle.

FRITZCHE (12) prépare ces 2 esters par chauffage de l'acide avec l'alcool correspondant, la réaction étant catalysée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux.

Le phénoxyacétate de méthyle est un liquide bouillant à 245° sous 760 mm de Hg. Sa densité est $D_{17,5}^{20} = 1,150$. Il est insoluble dans l'eau, miscible à l'alcool, l'éther et le sulfure de carbone en toutes proportions. Le phénoxyacétate d'éthyle est un liquide bouillant à 250°, 251°, à la pression atmosphérique et à 145°, 150° sous 30 mm de Hg. Sa densité à 17°5 est de 1,104.

MOREL (13) prépare ce dernier corps par chauffage du phénoxyacétate de phényle avec de l'alcool.

SYNERHOLM et ZIMMERMAN (14) font réagir le monobromacétate d'éthyle sur le phénate de sodium en solution dans de l'alcool absolu, ils n'indiquent pas le rendement dans ce cas particulier.

Enfin, FUSCO et MAZZUCHI (15) emploient une réaction analogue, en remplaçant le monobromacétate par du monochloracétate d'éthyle.

Autres esters de l'acide phénoxyacétique

Différents brevets ont été pris pour couvrir la préparation d'esters de l'acide phénoxyacétique d'application très variées.

a) C'est en 1933 un brevet (16) pris par la firme HENKEL & Co, pour se réserver la préparation et l'usage d'esters de l'acide phénoxyacétique et d'alcools supérieurs. La technique proposée par ce brevet est la suivante :

On introduit goutte à goutte, à la température ordinaire l'alcool dilué dans son volume du sulfure de carbone, dans le chlorure d'acide de l'acide phénoxyacétique. Le mélange est ensuite chauffé à 70°, pendant un temps non mentionné. On élimine le tétrachlorure de carbone par distillation l'ester solide restant dans le ballon.

Les esters suivants ont été préparés par cette méthode :

- Phénoxyacétate de cyclohexanol P.E. 175-178°
- Phénoxyacétate de dodécanol F. 31°
- Phénoxyacétate d'octodécanol F. 55°
- Phénoxyacétate de l'alcool oléylique
- Phénoxyacétate de tétradécanol.

Ces esters ont des propriétés émulsionnantes, par sulfonation, ils acquièrent un pouvoir moussant.

b) Esters de l'acide phénoxyacétique et de l'éthylène glycol ou de ses dérivés.

En 1929, un brevet américain (17) a été pris par GREYER SCHAEFER et DUVALL, pour la préparation de ces esters. La réaction se fait par chauffage d'un mélange d'acide aryloxyacétique et d'éthylène glycol sous une pression voisine de la pression atmosphérique, à une température de 140-175°. Les produits formés sont recueillis et purifiés par distillation ou cristallisation fractionnée. Le catalyseur employé est du sulfate acide de sodium. Ces esters sont employés comme plastifiants pour les éthers et esters de la cellulose.

B - INFLUENCE DE L'ESTERIFICATION DE L'ACIDE MONOCHLORACETIQUE SUR SA CONDENSATION AVEC LE PHÉNOL EN MILIEU ALCALIN

Nous avons pour étudier ces réactions, suivi le mode opératoire préconisé par FUSCO et MAZZUCHI (15).

On fait dissoudre une molécule de phénol dans de l'alcool éthylique et on ajoute peu à peu une molécule de sodium. On chasse le solvant au bain-marie et sur le phénate de sodium ainsi obtenu, on fait agir une molécule de monochloracétate d'éthyle. Après un chauffage de quelques minutes au bain d'huile, (les auteurs n'indiquent pas la température) on reprend le produit de la réaction par de l'eau, extrait du benzène, distille à pression réduite et obtient le phénoxyacétate d'éthyle avec un rendement de 87 %.

Nous avons répété cette réaction pour bien préciser les conditions opératoires, puis nous l'avons appliqué aux esters propylique de l'acide monochloracétique.

a) Phénoxyacétate d'éthyle.

Nous avons préparé le monochloracétate d'éthyle nécessaire à cette réaction, par action de 40 g. d'acide monochloracétique sur 200 cc. d'alcool absolu, en présence de 7 cc. d'acide sulfurique concentré. Après une ébullition à reflux de 6 h. au bain d'huile et distillation, nous obtenons le monochloracétate d'éthyle avec un rendement de 68%.

Nous avons observé que, pour obtenir dans la préparation du phénoxyacétate d'éthyle, un rendement voisin de celui indiqué par FUSCO et MAZZUCHI, il convenait :

1 - d'opérer avec du phénate de sodium bien sec.

2 - d'opérer après introduction du monochloracétate d'éthyle à l'aide d'une ampoule à brome à une température de 130°, pendant 15 mn. environ. Nous obtenons ainsi un rendement de 85 %.

Nous avons constaté que le remplacement, dans cette réaction du monochloracétate d'éthyle par le monobromacétate d'éthyle n'augmentait pas sensiblement le rendement de la réaction.

b) Phénoxyacétate de propyle et de butyle.

Nous avons tout d'abord préparé les monochloracétates de propyle et butyle par action du chlorure de l'acide monochloracétique sur les alcools correspondants.

1) Chlorure de l'acide monochloracétique.

Dans un ballon à fractionner de 500 cc, nous introduisons 94,5 g. d'acide monochloracétique et en refroidissant 42 g. de trichlorure de phosphore à l'aide d'une ampoule à brome. On chauffe alors le mélange vers 50° au bain-marie.

Par distillation, nous obtenons le chlorure de l'acide monochloracétique E.105-107°.

2) Monochloracétate de propyle et de butyle.

Nous obtenons facilement ces esters avec un rendement de 88% par chauffage au bain-marie de l'alcool correspondant avec le chlorure de l'acide monochloracétique en proportion équimoléculaire jusqu'à cessation du dégagement de l'acide chlorydrique.

3) Phénoxyacétates de propyle et de butyle.

On opère exactement comme il a été dit pour le phénoxyacétate d'éthyle. Nous obtenons des liquides visqueux d'odeur caractéristique, bouillant respectivement à 147-149° sous 24 mm. de Hg. et 158-160° sous 21 - 22 mm. Les rendements des réactions s'élèvent à 59% pour le phénoxyacétate de butyle.

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant, quelques constantes physique de ces esters qui, à notre connaissance, n'avaient pas encore été décrits (sauf le phénoxyacétate d'éthyle).

	Eb.	Densité	Ind. de réfraction	Rendement
Phénoxyacétate d'éthyle	136°-10 mm.	1,104 17,5°		87 %
Phénoxyacétate de propyle	147-149° 24-25 mm.	1,104 20°	n_D^{22} 1,5052	59 %
Phénoxyacétate de butyle	158-160° 21-22 mm.	1,0782 20°	n_D^{22} 1,5015	49 %

De ces trois expériences, nous pouvons conclure que :

- 1 - L'estérification de l'acide monochloracétique par l'alcool éthylique augmente sa facilité de réaction avec le phénol, puisque le rendement de 87% est le meilleur que nous ayons obtenu jusqu'ici.
- 2 - L'augmentation du nombre d'atomes de carbone de l'alcool esterifiant l'acide monochloracétique rend la condensation de l'ester obtenu avec le phénate de sodium plus difficile.

c) Phénoxyacétate du diéthylaminoéthanol.

Nous avons préparé cet ester de la façon suivante :

- 1) Préparation du diéthylaminoéthanol.
- 2) Préparation du chlorure de l'acide phénoxyacétique.
- 3) Condensation du chlorure d'acide avec le diéthylaminoéthanol.

1 - Préparation du diéthylaminoéthanol.

Nous avons préparé ce corps selon la technique de SODERMAN et JONHSON (18).

Dans une bouteille pyrex en verre épais, nous introduisons 34 g. de chlorhydrate du glycol et 60 g. de diéthylamine. Nous versons sur ce mélange une solution de 20 g. d'hydroxyde de sodium dans 20 cc. d'eau, puis 10 cc. d'eau.

La bouteille pyrex est bouchée hermétiquement puis est chauffée au bain d'huile à 110-120°. Après refroidissement, le diéthylaminoéthanol est extrait à l'éther.

La distillation livre 32,3 g. d'un liquide passant à 160-163° soit un rendement d'environ 70°.

2 - Préparation du chlorure de l'acide phénoxyacétique

Nous avons préparé le chlorure d'acide par la méthode de BLAISE et PICARD (19). Nous chauffons au bain-marie, à une température de 35 à 45° et à reflux un mélange de 60 g. d'acide phénoxyacétique et de 60 g. de chlorure de thionyle.

Après une heure de chauffage, l'opération n'étant pas encore terminée, nous ajoutons encore 30 g. de chlorure de thionyle en poursuivant le chauffage pendant 2 heures.

A la fin de l'opération, nous élevons la température vers 65-70°.

Nous chassons alors l'excès de chlorure de thionyle dans le vide, et nous recueillons à 123° sous 22 mm. de pression, le chlorure de l'acide phénoxyacétique avec un rendement de 81% (54,9 g.).

3 - Condensation du chlorure d'acide avec le diéthylaminoéthanol.

Cette condensation s'effectue par chauffage à reflux au bain-marie de 17,7 g. d'amine en solution dans 50 cc. de benzène avec 17,10 g. du chlorure de l'acide phénoxyacétique.

Lors du mélange de ces deux corps, il y a échauffement, notable avec apparition d'un précipité qui disparaît peu à peu.

Après refroidissement complet du mélange, nous le versons sur de la glace et nous alcalinisons à l'aide d'une solution de carbonate de sodium à 10%.

Deux couches se forment :

- une couche benzénique et une couche aqueuse.

Nous séparons la solution benzénique et épuisons la couche aqueuse à l'aide de benzène. Les solutions benzéniques sont réunies. Après avoir chassé le benzène, nous recueillons par distillation sous pression réduite, 12,40 g. d'un liquide incolore à odeur animée passant à 190-192°, sous 22-23 mm de pression.

Ce liquide est le phénoxyacétate de diéthylaminoéthanol que nous obtenons avec un rendement de 50% (calculé par rapport au chlorure d'acide phénoxyacétique et à la diéthylaminoéthanol).

Nous avons préparé le chlorhydrate en faisant passer dans la solution au sein de l'éther anhydre, un courant de gaz chlorhydrique bien sec. Après 20 mn. environ, le chlorhydrate précipite. L'essorage fournit une poudre blanche que nous avons purifiée par dissolution à chaud dans la quantité nécessaire d'alcool absolu, et reprécipitation après refroidissement par addition d'éther anhydre.

Le chlorhydrate se présente sous forme d'une poudre blanche peu amère, très hygroscopique, de point de fusion 113°.

Nous avons fait un dosage de chlore dans ce chlorhydrate par la méthode de CHARPENTIER VOLHART :

- Pourcentage de chlore dans le chlorhydrate :

Trouvé : 12,29

Théorique : 12,35.

Les constantes physiques de la base libre sont résumées dans le tableau suivant :

<u>Point d'ébullition</u>	<u>Densité</u>	<u>Indice de réfraction</u>
Phénoxyacétate de diéthylaminoéthanol.	185-187° 20 mn.Hg d_{20}^{20} 1,0521	$n_D^{22,5}$ 1,5003

Elle se présente sous la forme d'un liquide assez visqueux ayant l'odeur caractéristique des phénoxyacétates et très amère.

Le rendement de la réaction, nous l'avons vu, n'est que de 50 %. Ceci est dû à l'hydrolyse de l'ester formé. En effet, les eaux mères acidifiées et extraites à l'éther ont permis de récupérer 6 g. d'acide phénoxyacétique. (nous devions en retrouver 6,7 g. d'après la quantité d'ester formé).

- PROPRIETES ANESTHESIQUES DU PHENOXYACETATE DE DIETHYLAMINOETHANOL

Le chlorhydrate de la base possède à la longue, un faible pouvoir anesthésique, trop faible cependant pour pouvoir présenter un intérêt thérapeutique.

Nous venions de terminer ce travail, quand nous avons eu connaissance d'une publication de BOUCHER et CAMPAIGNE (20) se rapportant au même sujet. Ces auteurs ont préparé plusieurs esters diéthylaminés de l'acide phénoxyacétique et notamment le chlorhydrate du phénoxyacétate de diéthylaminoéthyle. Ils procèdent également, par condensation du chlorure de l'acide phénoxyacétique avec le diéthylaminoéthanol, en présence de benzène anhydre.

Mais ils obtiennent ainsi, directement, le chlorhydrate de l'amine sans passer par la base libre. Ils indiquent pour ce corps, un point de fusion de 112-113,5°, avec un rendement de 79%.

Ces mêmes auteurs ont préparé à partir du chlorhydrate, la base correspondante par action de carbonate de sodium, en solution aqueuse, et extraction à l'éther.

Aucune constante physique de l'amine libre n'est indiquée.

III - ACTION DU MONOCHLORACETAMIDE SUR LE PHENOL EN MILIEU ALCALIN

L'action du monochloracétamide sur le phénol en milieu alcalin, a fait l'objet d'un brevet de la BADISCHE ANILIN FABRIK (DRP 108342).

On y lit que l'introduction du groupement amide mobilise le chlore de l'acide monochloracétamique. En exemple est donnée l'action de 9,4p. de phénol en solution dans 17,6p. d'alcool à 99° en présence de lessive de potasse à 29% sur 9,35p. de monochloracétamide. Après 6 h. de reflux au bain-marie bouillant et addition de 200 cc. d'eau il y a précipitation de cristaux. Ceux-ci sont essorés après forte alcalinisation par de la potasse, puis lavés à l'eau et recristallisés.

D'autre part, BISCHOFF (21) signale que, par action de 4 g. de chloracétamide en solution dans du toluène sur 4,99 g. de phénate de sodium, ébullition à reflux jusqu'à disparition de toute réaction alcaline à la phénolphthaléine, il obtient 2,457 g. de chlorure de sodium, ce qui représente un rendement de 98%.

L'amide ainsi obtenu, fond à 101°.

Nous avons repris ces expériences et tout d'abord nous avons préparé le monochloracétamide. D'après SCHOLL (22) on peut obtenir cette substance par action d'un volume de monochloracétate d'éthyle sur 2 volumes d'ammoniaque concentré à basse température.

TROGER (23) signale qu'il faut employer de l'ammoniaque à 10%; à concentration plus élevée, il y a risque d'explosion et une concentration plus faible ralentit considérablement la réaction.

Après avoir constaté que, par action d'un courant d'ammoniac sur le monochloracétate d'éthyle, il n'y avait pas de réaction visible et que la présence d'eau semblait indispensable pour cette réaction, nous avons adopté le mode opératoire suivant :

- On fait agir en refroidissant avec de la glace, 20 g. de monochloracétate d'éthyle sur 40 g. d'ammoniaque de densité 0,948 (concentration en ammoniac : 13%).

- On agite pendant 20 mn. environ, à l'aide d'un agitateur mécanique.

- On obtient, après essorage sur buchner et lavage avec 200 cc. d'éther, le monochloracétamide de PF. 119° avec un rendement de 84%.

a) - Action du phénol sur le monochloracétamide en milieu alcalin.

Nous avons voulu reproduire la réaction décrite dans le brevet cité précédemment. Mais nous avons constaté que, par addition d'eau à un mélange d'amide monochloracétique, de phénol et d'hydroxyde de potassium chauffé 6 h. au bain-marie, la précipitation s'effectuait très mal, et malgré l'insolubilité presque totale du phénoxyacétamide dans l'eau froide, nous n'avons pu obtenir que 3,30 g.

d'amide de PF. 101, ce qui représente un rendement de 22%; une nouvelle opération, conduite dans les mêmes conditions nous a donné un résultat similaire. Nous avons alors cherché à opérer en milieu anhydre et procédé comme suit :

- A 14,4 g. de phénol en solution dans 120 cc d'alcool absolu, on ajoute 3,40 g. de sodium, puis, une fois la dissolution de celui-ci obtenue, 14,5 g. de monochloracétamide. Après ébullition à reflux de 6 h., on chasse l'alcool et reprend par l'eau. On obtient 11,20 g. de phénoxyacétamide ce qui correspond à un rendement de 50 %.
- D'autre part, un dosage de chlorure dans les eaux mères réunies aux eaux de lavage montre que celles-ci contiennent 7,31 g. de chlorure de sodium. En réalité elles devraient en contenir 8 g. Ces résultats prouvent que 91 % du monochloracétamide sont entrées en réaction. Le faible rendement obtenu ne peut donc provenir que d'une réaction de décomposition du monochloracétamide ou du phénoxyacétamide formé.

b) - Action en milieu toluénique

Nous avons opéré en milieu anhydre en partant du monochloracétamide et de phénate de sodium. Ce dernier corps est préparé par la technique de : de FORCRAND (24), par action de sodium sur du phénol en solution alcoolique et évaporation de la solution obtenue au bain d'huile à 130°. En opérant suivant la technique de BISCHOFF nous avons obtenu ainsi l'amide phénoxyacétique avec un rendement de 70%. Un dosage de chlorure sur la poudre qui précipite pendant la réaction dans le toluène, nous a montré que 97 % de l'amide monochloracétique était entré en réaction, ce qui confirme les résultats obtenus par BISCHOFF. Par contre, il nous a été impossible de dépasser le rendement de 70 % en phénoxyacétamide.

- CONCLUSION -

Ces expériences nous montrent que l'introduction du groupe amide dans l'acide monochloracétique rend effectivement le chlore plus mobile puisque près de la totalité de ce chlore se retrouve sous forme de chlorure de sodium, mais, que par suite sans doute d'une réaction secondaire, nous n'avons pas pu obtenir un rendement quasi théorique.

Le rendement réel (70 %) est voisin de ceux obtenus avec l'acide monochloracétique.

IV - OXYDATION DU PHENOXYETHANOL

HALASZ (25) a étudié les méthodes de préparation de monoéthers et monoesters du glycol et l'oxydation de ces alcools en aldéhydes.

Il a étudié plus spécialement le phénoxyéthanol.

Ce dernier corps se prépare facilement par action sur le phénol en milieu alcalin de monochlorhydrine du glycol en présence de poudre de cuivre comme catalyseur. Après oxydation du phénoxyéthanol par le mélange sulfochromique à froid, cet auteur isole d'abord du phénoxyéthanol non attaqué, puis du phénoxyacétate de phénoxyéthanol, ce qui prouve que la réaction a dépassé le stade aldhyde avec formation d'acide phénoxyacétique, l'acide estérifiant l'alcool non attaqué dans les conditions opératoires.

La saponification du phénoxyacétate de phénoxyéthanol par de la potasse conduit à l'acide phénoxyacétique dont cette réaction constitue tout au plus un mode de formation.

- DEUXIEME PARTIE -

- CHAPITRE I -

DERIVES NITRES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

Pour obtenir les dérivés nitrés de l'acide phénoxyacétique trois modes de préparation s'offrent à nous :

- 1) Nitration de l'acide phénoxyacétique ou de ses dérivés.
- 2) Condensation d'un nitrophénol avec l'acide monochloracétique ou avec un ester de cet acide.
- 3) Enfin, tout au moins pour le dérivé trinitré, condensation de l'ester diazoacétique avec un nitrophénol.

Nous allons passer en revue les différents dérivés nitrés de l'acide phénoxyacétique en les classant d'après les deux principaux modes de formation, puis nous étudierons plus spécialement les dérivés trinitrés.

I - NITRATION DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE OU DE
L'UN DE SES DERIVES

A - ACIDES NITROPHENOXYACETIQUE -

FRITZSCHE (26) étudiant en 1879, l'action de l'acide nitrique sur l'acide phénoxyacétique a conclu que seul l'acide nitrique fumant peut agir, d'ailleurs d'une façon médiocre, les dérivés nitrés résultant de cette action n'étant pas déterminés.

Reprenant cette étude, PRATESI (27) a fait réagir sur l'acide phénoxyacétique de l'acide nitrique à des concentrations variées.

Il a conclu que :

- l'acide nitrique dilué conduit au dérivé dinitrophénoxyacétique et l'hydrolyse spontanée de celui-ci mène au dinitrophénol.

L'acide nitrique à 44° B. fournit les deux dérivés mononitrés dont les P.F. sont :

- Acide paranitrophénoxyacétique P.F. 183°
- Acide orthonitrophénoxyacétique P.F. 141-142°

Avec l'acide nitrique à 48° B. on obtient le dérivé 2-4 dinitré.

La réaction est violente, et il convient de refroidir très énergiquement l'acide nitrique par un mélange de glace et de sel, et d'ajouter peu à peu l'acide phénoxyacétique. Le corps qui précipite par dissolution du produit de la réaction avec de l'eau froide, correspond à l'acide 2-4 dinitrophénoxyacétique P.F. 147-148°.

Par action sur ce corps d'ammoniaque, carbonate de potassium ou de sodium, PRATESI a obtenu respectivement les sels ammoniacal, potassique et sodique.

Par estérification avec l'éthanol, le même auteur a préparé le dinitro 2-4 phénoxyacétate d'éthyle P.F. 77-78°.

Enfin, signalons que l'acide 2-4 dinitrophénoxyacétique est très instable en milieu alcalin, et se décompose en 2-4 dinitrophénol et acétate.

B - ACIDE 2-4 DICHLORO 5 NITROPHENOXYACETIQUE -

WOLFE, WOLD, KLIPP, FONTAINE et MITCHELL (28) étudiant l'action de différents dérivés de l'acide phénoxyacétique sur la croissance des plantes ont préparé cet acide par la méthode de Newman et Wotz.

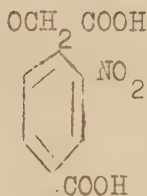
Ils font agir sur l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique de l'acide nitrique fumant pendant 1 mn. 30 à 2 mn., et à une température de 30 à 40°.

Ils obtiennent ainsi le dérivé dichlore 2-4 nitro 5. P.F. 155-157° avec un rendement de 70%.

On peut purifier ce corps par recristallisation au sein d'un mélange d'alcool éthylique et de benzène mais le rendement tombe alors à 50 %.

C - DERIVES NITRES DE L'ACIDE P. CARBOXYPHENOXYACETIQUE -

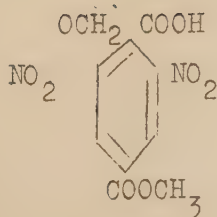
- 1. Acide nitro 2 carboxy 4 phénoxyacétique.



CHRISTIANSEN (29) a obtenu cet acide par nitration de l'acide paracarboxyphénoxyacétique avec une molécule d'acide nitrique en présence d'acide sulfurique.

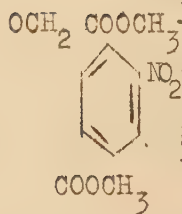
Le rendement est à peu près quantitatif; par hydrolyse, cet acide se décompose en acide nitro 3-oxy 4 benzoïque, ce qui montre bien la place occupée par le groupement nitré.

- 2. Acide dinitro 2-6 carboxy - 4 - phénoxyacétique.



En employant dans la réaction précédente non plus une, mais deux molécules d'acide nitrique on obtient un mélange d'acide dinitro 2-6 carboxy 4-phénoxyacétique et d'acide 2-6 phénoxyacétique, la formation de ce dernier corps étant due à une décarboxylation partielle. A côté de ces deux dérivés, il se forme, par suite d'un phénomène d'hydrolyse, une petite quantité d'acide dinitro 3-5 oxy-4 benzoïque.

- 3. Esters méthylique de l'acide nitro 2 carbométhoxy 4 - Phénoxyacétique.



Cet ester de P.F. 125,5° a été préparé par CHRISTIANSEN (30) par action de l'acide nitrique fumant en présence d'acide sulfurique à une température de 0° sur l'ester méthylique de l'acide P. carbométhoxyphénoxyacétique.
A côté du dérivé mono nitré on obtient également le dérivé dinitro 2-6 et également l'ester méthylique de l'acide 2-6 dinitrophénoxyacétique.

D - DERIVES NITRES DE L'ACIDE PARAAMINOPHENOXYACETIQUE -

Reprenant les expériences de HOWARD (31) et de DRESEL (32) REVERDIN & BUCKY (33) ont nitré l'acide P. aminophénoxyacétique la fonction amine ayant été préalablement bloquée par acétylation. Ils ont obtenu, suivant l'agent de nitration employé, trois dérivés différents :

- 1. En traitant l'acide p. acétaminophénoxyacétique en solution dans de l'acide sulfurique concentré par un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique à une température inférieure à 40°, on obtient l'acide dinitro 2-5 - acétamino 4 phénoxyacétique P.F. 176°. Ce dernier corps par chauffage d'une heure au bain-marie avec de l'acide sulfurique concentré conduit à l'acide dinitro 2-5 - amino 4 phénoxyacétique P.F. 170°. Par diazotation suivie d'un traitement à l'alcool, on obtient le dinitro 2-5 phénol, ce qui démontre bien les positions des deux groupes nitrés.
- 2. Si on remplace le mélange acide sulfurique acide nitrique par de l'acide fumant en grand excès (technique employée par HOWARD), on obtient un isomère :

l'acide dinitro 2-3 acétamino 4 phénoxyacétique P.F. 205° qui, par hydrolyse acide, conduit à l'acide dinitro 2-3 amino 4 phénoxyacétique.

contrairement à l'acide 2-5 dinitré, cet isomère 2-3 transformé par diazotation puis décomposition du diazoïque par l'alcool aboutit non pas au 2-3 dinitrophénol, mais à l'acide 2-3 dinitrophénoxyacétique.

- 3. Enfin, en purifiant l'acide dinitro 2-3 amino 4 phénoxyacétique, en passant par son sel de baryum, on trouve dans les eaux mères 3ème isomère de P.F. 190°, qui, par traitement identique à ceux décrits précédemment, fournit un corps de P.F. 207° qui doit correspondre à l'acide dinitro 3-5 phénoxyacétique.

II - CONDENSATION D'UN NITROPHENOL AVEC L'ACIDE MONOCHLOR-ACETIQUE OU UN DE SES DERIVES

1°) - DERIVES NITRES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE -

En 1913, MEYER et DUZMAL (34), étudiant l'action de l'acide monochloracétique sur les nitrophénols ont préparé les dérivés o. - p. - m. mononitrés et le dérivé 2-4 dinitré de l'acide phénoxyacétique. Ils ont obtenu pour ces réactions qui mettent en présence des quantités équimoléculaires de phénol nitré et d'acide monochloracétique des rendements qui atteignent 50 % pour le dérivé para, 41 % pour le dérivé méta, 25 % pour le dérivé ortho et décroissant jusqu'à 8 % pour le dérivé dinitré.

Enfin, ils ont montré qu'il n'y avait pas dans ces conditions de réaction entre l'acide picrique et l'acide monochloracétique.

D'autres auteurs ont préparé les mêmes dérivés nitrés en suivant des voies diverses.

JACOBS et HEILDELBERGER (35) préparent le p. nitrophénoxyacétate d'éthyle par la technique de KYM (36), c'est-à-dire par action du p. nitrophénate de sodium sur le monochloracétate d'éthyle. La température joue un grand rôle dans cette réaction.

A froid, elle ne se fait pas. Au bain-marie bouillant elle n'est que très partielle, et enfin, par chauffage du mélange 5 h. au bain d'huile, à 180°, on obtient le p. nitrophénoxyacétate d'éthyle avec un rendement de 75%.

MINTON et STEPHEN (37) ont décrit une méthode générale de préparation des 3 dérivés mononitrés.

Ils traitent une solution de 0,5 molécule de monochloracétate de sodium dans 60 cc. d'eau par une solution chaude du nitro-phénol (0,5 molécule) et d'hydroxyde de sodium (0,5 molécule) dans 300 cc. d'eau. Après un chauffage à reflux de 10 à 11 h. puis, acidification et refroidissement, ils obtiennent les dérivés o.p. et momonitrés avec des rendements respectifs de 46, 51 & 61 %.

Les points de fusion de ces trois composés sont de :

- ortho 156°
- para 184°
- méta 151°

Ce sont des corps assez solubles dans l'eau chaude, facilement solubles par les solvants organiques usuels, non décomposables par les acides et qui sont hydrolysés par une solution alcaline diluée et chaude avec retour aux mononitrophénols originels.

Les mêmes auteurs ont préparé les chlorures de ces acides en les traitant par du chlorure de thionyle et les produits ont été purifiés par cristallisation dans le benzène.

Cette méthode fournit un bon rendement alors que l'action du pentachlorure de phosphore sur les acides mononitrophénoxyacétiques, préconisée par JACOBS et HEIDELBERGER (38) conduit à des rendements beaucoup plus faibles.

En traitant les chlorures d'acide par l'ammoniaque ou du carbonate d'ammonium, on obtient les o.p.m. nitrophénoxyacétamides et en remplaçant l'ammoniaque par de l'aniline les o.p.m. phénoxyacétamides.

Enfin, plus récemment, SYNERHOLM et ZIMMERMAN (14) ont préparé l'acide O. nitrophénoxyacétique par action du dérivé sodé de l'orthonitrophénol sur le monobromacétate d'éthyle en solution dans de l'alcool absolu.

Ces auteurs n'ont pas indiqué le rendement de cette réaction qui, appliquée en 2-4 dichlorophénol donne des résultats excellents.

2°) - DERIVES NITRES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE SUBSTITUE DANS LE NOYAU

Par action du monochloracétate d'éthyle sur les phénates sodiques puis saponification de l'ester formé par l'hydroxyde de sodium en milieu alcoolique, JACOBS et HEIDELBERGER (38) ont préparé les composés suivants :

- acide 2 méthyl 5 nitrophénoxyacétique
- " 4 " 5 "
- " 3 " 6 méthoxyphénoxyacétique

Enfin, par action de l'acide monochloracétique sur des nitrocrésols MINTON et STEPHEN (37) ont préparé :

- acide 2 méthyl 3 nitro phénoxyacétique
- " 4 " 2 " "
- " 3 " 4 " "
- " 4 " 4 " "

ainsi que les chlorures, les esters méthyliques, les amides et les anilides de ces acides.

3°) - 4 NITROPHENOXYACETATE DE /² MONOCHLORETHANOL -

Nous avons préparé ce corps en vue de le condenser ultérieurement avec la diéthylamine et d'obtenir ainsi le p. nitrophénoxyacétate du diéthylaminéoéthanol qui, par réduction nous conduirait au p. aminophénoxyacétate de diéthylaminéoéthanol.

Nous avons fait réagir l'acide p. nitrophénoxyacétique préparé suivant la technique de MINTON et STEPHEN (37) sur la monochlorhydrine du glycol en milieu anhydre :

($\text{NO}_2\text{-C}_6\text{-H}_4\text{-O-CH}_2\text{-COOH}$ 10 g.)
($\text{ClCH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 5 g.)
(SO_4H_2 10 gouttes.)
(Benzène 50 cc.)

chauffage à reflux de 4 h. Un précipité apparaît après l'essorage. L'évaporation de la solution benzénique laisse cristalliser un corps blanc que nous purifions par recristallisation dans le benzène. Nous obtenons une poudre cristalline blanche, insoluble dans le benzène et l'alcool : P.F. 84.85° .

DOSAGE DU CHLORE

Nous avons effectué ce dosage par gravimètre, après minéralisation du chlore par l'alcoolate de sodium.

	<u>trouvé</u>	<u>théorique</u>
Cl	13,54%	13,68%

CONDENSATION AVEC LA DIÉTHYLAMINE

Nous avons essayé d'obtenir cette condensation dans des milieux divers par réactions de 3 g. de p. nitrophénoxyacétate de monochloréthanol sur 4 g. de diéthylamine au bain-d'huile à $120\text{-}130^\circ$ en vase clos pendant 6 heures.

Nous retrouvons l'ester inchangé.

En opérant comme dans la préparation du diéthylaminoéthanol c'est-à-dire : condensation en vase clos en présence de soude, il y a décomposition de la molécule et formation de p. nitrophénoxyacétate alcalin.

Enfin, en employant une base plus faible, telle que la pyridine, il y a également décomposition du produit en acide p. nitrophénoxyacétique.

Il semble donc qu'il soit impossible de préparer le p. nitrophénoxyacétate de diéthylaminoéthanol par cette voie, puisque la réaction ne se fait pas ou dépasse le but cherché par rupture de la fonction ester.

Nous n'avons pas poussé plus loin ces recherches parce que leur but final, le p. aminophénoxyacétate de diéthylaminoéthanol vient d'être obtenu autrement, par d'autres auteurs (Voir p. 35).

CHAPITRE II.

RECHERCHES PERSONNELLES SUR LES DERIVES TRINITRES DE

L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

1°) - ESSAI DE PREPARATION DE L'ACIDE 2-4-6 TRINITROPHENOXYACETIQUE -

Les dérivés trinitrés de l'acide phénoxyacétique ont été moins étudiés que les dérivés mono et dinitrés.

Ceci est du, sans doute, à une préparation plus difficile.

Nous avons déjà vu que Meyer et Duzmal (34) faisant réagir de l'acide monochloracétique sur différents phénols et notamment sur les nitro-phénols, constatent qu'aucune réaction visible n'a lieu entre le sel de sodium de l'acide monochloracétique et l'acide picrique.

Par contre, si l'on fait réagir sur l'acide monochloracétique, le picrate d'argent, il y a, en solution aqueuse visiblement réaction avec apparition d'un précipité de chlorure d'argent. Mais, à partir de cette solution qui devrait contenir l'acide 2-4-6 trinitrophénoxyacétique, on ne peut obtenir que de l'acide picrique pur; il en est de même lorsqu'on essaye de faire réagir sur du phénate de sodium ou d'argent le monochloracétate d'éthyle en solution alcoolique.

Nous avons essayé d'obtenir cet acide par la technique de POKORNY (10) qui avait donné de bons résultats lors de la préparation de l'acide phénoxyacétique.

Pour cela nous avons fait réagir 10 g. d'acide picrique sur 4,20 g. d'acide monochloracétique en présence de 3,50 g. d'hydroxyde de sodium en solution dans 200 cc. d'eau. Après évaporation du solvant au bain-marie, reprise par de l'eau, acidification par de l'acide chlorhydrique, on obtient une poudre jaune, constituée par de l'acide picrique pur (point de fusion de 121° inchangé par mélange avec de l'acide picrique). Devant cet échec, nous avons tenté d'affectuer la condensation à l'aide du monobromacétate d'éthyle. Par action de 3,6 g. de sodium sur 100 cc. d'alcool absolu nous avons préparé une solution d'alcoolate. Nous y avons introduit 35 g. d'acide picrique et 25,9 g. de monobromacétate d'éthyle, le mélange est chauffé 4 h. au bain-marie.

Après ce traitement, l'odeur de bromacétate d'éthyle est encore très forte; nous avons poursuivi le chauffage pendant quatre heures supplémentaires sans réussir à la faire disparaître.

Le mélange a fourni, par acidification, 34,5 g. d'acide picrique non entré en réaction sur les 35 g. mis en jeux.

Il semble donc que la préparation de l'acide trinitro-phénoxyacétique soit impossible.

On peut formuler plusieurs hypothèses :

- a) - l'acide se forme effectivement par suite de la présence de trois groupes nitro, il subit immédiatement une hydrolyse avec retour à l'acide picrique. Cette hypothèse explique le fait que, dans la réaction précédente, nous n'avons pu retrouver que 7,5 g. de monobromacétate d'éthyle sur 25,9 g. mis en réaction.
- b) - on peut aussi admettre un empêchement stérique ou un blocage de la fonction phénol par les groupements nitrés. Cette dernière hypothèse semble infirmée par la préparation relativement aisée du trinitrophénoxyacétate d'éthyle par la technique de BUCHNER (39).

2°) - PREPARATION DU TRINITROPHENOXYACETATE D'ETHYLE

BUCHNER, en étudiant l'action de différents acides sur l'ester diazoacétique $N_2CHCOOC_2H_5$ en vue de déterminer les forces respectives de ces acides, fit réagir l'acide picrique.

Il y a dans cette action, dégagement d'azote et formation d'ester trinitrophénoxyacétique.

Nous avons répété cette préparation pour obtenir cet ester afin de passer à l'acide correspondant.

L'ester diazoacétique est obtenu par la technique de CURTIUS (40) : par estérification du glycolle par de l'alcool absolu avec un courant de ClH gazeux, on obtient avec un rendement de 84% le chlorhydrate de l'aminoacétate d'éthyle.

Après dessiccation du produit pour chasser l'excès d'acide chlorhydrique, on le diazote par du nitrite de sodium et on obtient l'ester diazoacétique avec un rendement de 62%.

On introduit alors dans 11 g. de l'ester placés dans un ballon convenablement refroidi 20 g. d'acide picrique ajouté par petites portions. La réaction :



est violente, avec échauffement notable.

Il faut refroidir très énergiquement sous peine de voir le rendement de la réaction diminuer très fortement; le produit se prend en masse; on ajoute alors 100 cc. d'alcool, puis le reste d'acide picrique, on adapte un réfrigérant au ballon, et on chauffe jusqu'à cessation de dégagement gazeux.

Il convient de ne pas chauffer trop longtemps pour obtenir un rendement acceptable. Par refroidissement de la solution alcoolique ainsi obtenue, il y a cristallisation de l'ester trinitrophénoxyacétique que l'on purifie, après essorage, par cristallisation dans de l'alcool à 95°.

Le rendement est de 34 %.

Nous insistons sur la nécessité, pour obtenir ce rendement déjà assez faible, de n'ajouter l'acide picrique que par petites portions, de bien refroidir pour éviter que la réaction ne s'emballe, enfin de ne pas chauffer au delà du temps nécessaire au dégagement gazeux. En négligeant ces précautions, non-indiquées par BUCHNER, nous avons obtenu des rendements inférieurs à 10%.

L'ester trinitrophénoxyacétique se présente sous forme de petits cristaux blancs de P.F. 101°, très difficilement solubles dans l'eau, solubles à chaud dans l'alcool éthylique, et plus facilement dans l'alcool méthylique, très solubles dans l'acide acétique cristallisable. Il présente une saveur amère très tardive.

3°) - ESSAIS DE SAPONIFICATION DE L'ESTER TRINITROPHENOXYACETIQUE

BUCHNER signale que l'action à froid d'une solution de potasse sur l'ester trinitrophénoxyacétique fournit, non pas l'acide correspondant, mais de l'acide picrique. Nous avons essayé des moyens de saponification moins énergiques dans l'espoir d'isoler l'acide phénoxyacétique trinitré.

a) - Action d'une solution de carbonate de sodium à 10%.

Le contact maintenu quelques jours à froid entre cette solution et l'ester trinitrophénoxyacétique conduit à une coloration jaune de la substance demeurée insoluble.

Par acidification on recueille un précipité; celui-ci fond à 122° P.F. inchangé par mélange avec de l'acide picrique.

Il y a donc là aussi coupure de la fonction éther.

b) - Action d'une solution aqueuse d'ammoniaque.

Là aussi, nous obtenons de l'acide picrique, par l'intermédiaire de picrate d'ammonium.

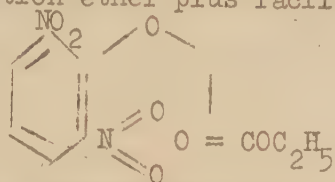
c) - Action d'une solution de bicarbonate de sodium-eau de baryte.

Après un contact de 8 jours à la température ordinaire, nous avons dans les deux cas, d'une part, de l'ester inattaqué P.F. 101°, d'autre part, de l'acide picrique.

d) - Action d'une solution d'acide sulfurique.

Par chauffage de l'ester avec une solution aqueuse d'acide sulfurique au quart, au bain-marie bouillant, le liquide prend une très légère coloration jaune. La poudre blanche insoluble fond toujours à 101°, elle est constituée par l'ester inattaqué. Il semble donc que toutes les substances capables d'hydrolyser l'ester, ou sont inactifs, ou attaquent, non la fonction ester, mais la fonction éther.

Pour expliquer ce phénomène, on peut envisager une orientation de la chaîne latérale qui amène le groupement fonctionnel ester au voisinage de l'un des groupes nitrés, assurant un blocage de la fonction ester, rendant la fonction éther plus facilement attaquable.



e) - Décomposition par le méthylate de sodium.

Devant ces résultats, nous avons essayé d'opérer en milieu rigoureusement anhydre et de réaliser la saponification par du méthylate de sodium.

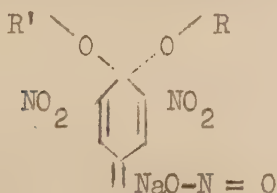
Pour ce faire, nous avons préparé de l'alcool méthylique anhydre par distillation sur sodium, dissout dans 100 cc. de l'alcool 0,80 g. de sodium pour obtenir le méthylate nécessaire; d'autre part 2 g. d'ester trinitrophénylxyacétique étant dissout dans la quantité d'alcool méthylique nous y avons ajouté, goutte à goutte, en agitant après chaque addition 200 cc de méthylate de sodium. Le liquide se colore intensément en rouge. Par évaporation sous vide de la solution, des cristaux rouges précipitent; ceux-ci sont recueillis et recristallisés sans chauffage dans du méthanol. Ces cristaux rouges ne fondent pas, mais charbonnent à une température supérieure à 200°. Ils renferment du sodium. L'acidification de la solution par de l'acide sulfurique la colore en jaune. Le changement de couleur permet de faire un dosage acidimétrique donnant l'ordre de grandeur du poids moléculaire de la substance rouge : 0,5052 g. dissout dans 20 cc d'alcool méthylique neutre, a reçu de l'acide sulfurique 0,1N jusqu'à virage au jaune.

Ce virage est malheureusement très peu précis. Il a fallu ajouter 8,1 cc de solution acide pour l'obtenir, ce qui correspond à un poids moléculaire de 376.

Nous avons, d'autre part, effectué un dosage de sodium. Pour cela, nous avons détruit la substance par de l'acide sulfurique concentré, en prenant bien soin de chauffer très modérément au début de l'opération, afin d'éviter toute projection. La formation et la pesée du sulfate neutre de sodium ont été faites avec les précautions d'usage : 0,378 g. de substance contiennent 0,0239 g. de sodium, soit un pourcentage de 6,33%. L'hypothèse d'un atome de sodium par molécule de corps conduit à un poids moléculaire de 362, ce qui ne correspond ni au trinitrophénylxyacétate de sodium (sodium 7,4%) ni au picrate de sodium (sodium 10,9 %).

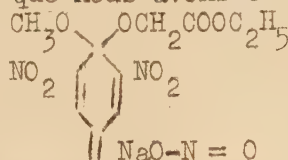
Monsieur le Professeur CHARONNAT a rapproché cette observation de faits publiés par Monsieur DELSPINE et Mademoiselle GRANDPERRIN (41) :

Les éthers picriques (notamment le picrate de bornyle), peuvent donner avec les alcoolates alcalins des combinaisons présentant une forme quinonique :



ce qui interprète leur coloration rouge.

Le composé que nous avons obtenu répondrait donc à la formule :



combinaison qui aurait un poids moléculaire de 369 en bon accord avec celui fourni par le dosage de sodium.

Nous avons déjà noté que l'acidification de la combinaison rouge en solution méthylique produit un virage au jaune. Par évaporation de la solution jaune, un corps jaune cristallise. Nous le purifions par plusieurs cristallisation dans du méthanol. Son point de fusion correspond à celui du picrate de méthyle (67°)

f) - Action de l'ammoniaque sur la solution méthylique de l'ester trinitrophénoxyacétique.

Nous avons signalé que l'action de l'ammoniaque sur l'ester trinitrophénoxyacétique, en solution aqueuse, conduit à l'hydrolyse, non pas de la fonction ester, mais de la fonction éther avec production de picrate d'ammonium.

En milieu anhydre la réaction est toute différente. L'expérience a été conduite comme suit :

Nous avons fait dissoudre à chaud 4 g. d'ester trinitrophénoxyacétique dans 120 cc. d'alcool méthylique. Après refroidissement nous avons ajouté goutte à goutte, une solution d'ammoniac gazeux dans le méthanol anhydre. Le liquide prend une coloration rouge intense, en même temps qu'un précipité jaune apparaît.

Le précipité recueilli a été cristallisé dans l'alcool méthylique. Il se présente sous forme de fins cristaux jaunes fusibles à 192-193°. Nous nous sommes tout d'abord assurés que ce n'était pas du picrate d'ammonium.

- 1) - Le picrate d'ammonium ne fond pas à cette température mais charbonne avec décomposition vers 200°.
- 2) - Il existe une forte différence de solubilité dans l'alcool méthylique entre les deux corps : le picrate d'ammonium étant beaucoup plus soluble.

Les eaux mères rouges ont été acidifiées à l'aide d'acide chlorhydrique de manière à amener le P.H. vers 1.

La coloration rouge vire au jaune-orangé et par évaporation on obtient des aiguilles jaune-orangé qui, pulvérisées, prennent une couleur jaune vif. Par recristallisation dans du méthanol nous obtenons une poudre cristalline jaune fusible à 192°.

Par mélange avec le corps jaune précédemment recueilli, le point de fusion reste inchangé. Nous sommes donc en présence du même corps.

SOLUBILITE -

Le corps est insoluble dans l'eau, même bouillante. Il est également insoluble dans les acides, même concentrés. Il se dissout un peu dans l'alcool éthylique, plus facilement dans l'alcool méthylique. A chaud, il se dissout très facilement dans l'acide formique à 99,5%. Par action des alcalis, il se dissout avec décomposition et dégagement d'ammoniac.

ACTION DES ACIDES -

Nous avons fait réagir ce corps sur les acides en vue d'établir sa constitution.

Par action d'une solution aqueuse au quart d'acide sulfurique, sur le bain-marie bouillant, la solution se colore très faiblement en jaune, un précipité jaune reste dans le fond du tube. Il est constitué par le corps initial non attaqué (même point de fusion).

Par action d'acide chlorydrique concentré les résultats sont identiques. La solution prend, comme dans le cas précédent, une faible coloration jaune.

Par traitement avec de l'acide formique à 99,5% nous obtenons à chaud une dissolution après passage de 20 mn. au bain-marie bouillant la solution laisse cristalliser par refroidissement le corps fusible à 191° inchangé.

Les eaux d'essorage évaporées fournissent toujours le même corps, il n'y a donc eu qu'une dissolution.

ACTION DES ALCALIS.-

L'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium en solution aqueuse réagissent très facilement sur cette poudre jaune.

Une coloration rouge très foncée apparaît, de l'ammoniaque se dégage. Par acidification et évaporation, la solution laisse déposer de l'acide picrique.

RECHERCHE D'UNE FONCTION ESTER ETHYLIQUE OU METHYLIQUE.-

Nous avons traité la poudre jaune par de la lessive de potasse. Le distillat de cette solution ne produit à froid aucune réduction du mélange nitro-chromique (essai de l'alcool par la méthode de CORDEBARD (42). Il n'y a donc pas dans le distillat ni alcool éthylique, ni alcool méthylique (ce qui se produirait si le produit analysé avait conservé une fonction ester).

DOSAGE DE L'AMMONIAQUE -

L'action des alcalis permet de doser l'ammoniaque.

Nous avons effectué les dosages en déplaçant l'ammoniaque par la soude, entraînement par la vapeur d'eau, et dosage par acidimétrie, à l'aide d'acide sulfurique 0,1N 1g. du corps correspond à 43,57 cc. d'acide sulfurique 0,1N.

Si on admet que 1 molécule du produit correspond à 1 molécule d'ammoniac, ces chiffres indiquent un poids moléculaire de 229 (ce qui n'est le poids moléculaire, ni du picrate d'ammonium, ni du trinitrophénoxyacétate d'ammonium).

- CONCLUSION -

Nous sommes donc en présence d'une poudre cristalline jaune P.F. 192-193°, insoluble dans de nombreux solvants, très résistante à l'action des acides et qui, par réaction des alcalis, se décompose en acide picrique et ammoniac.

Ces données correspondent à la picramide P.M.228.

Ce dernier corps se forme d'ailleurs dans une réaction analogue décrite par Salkowski (42) : action de l'ammoniac en solution alcoolique sur l'éther méthylique de l'acide picrique.

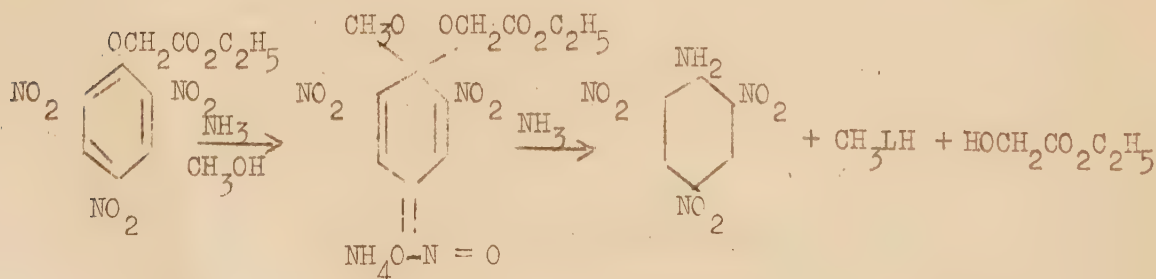


Nous serions donc en présence d'une réaction telle que :



La substance jaune que nous avons recueillie donne d'ailleurs bien les réactions d'addition de la picramide, notamment avec l'aniline, production d'aiguilles rouges qui, par simple chauffage, régénèrent la substance de départ.

La coloration rouge qui s'est formée dans l'action de l'ammoniac en solution dans le méthanol anhydre laisse penser que le picramide n'est pas le produit primaire de la réaction : il doit se faire comme avec le méthylate de sodium, une substance analogue et la véritable réaction serait :



- CHAPITRE III -

DERIVES AMINES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

(MONOGRAPHIE ET RECHERCHES)
PERSONNELLES

Deux voies s'offrent pour préparer ces dérivés :

- 1° - condensation d'un aminophénol avec l'acide monochloracétique en milieu alcalin,
- 2° - réduction d'un dérivé nitré de l'acide phénoxyacétique en dérivé aminé correspondant.

I - CONDENSATION D'UN AMINOPHENOL AVEC L'ACIDE MONOCHLORACETIQUE
OU AVEC UN DERIVE DE CET ACIDE -

Howard (44) en 1897 a préparé l'acide paraaminophénoxyacétique par chauffage en proportion moléculaire de paraacétaminophénol, d'acide monochloracétique et d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse. La réaction se fait à chaud par ébullition à reflux. L'acide paraacétaminophénoxyacétique P.F. 153-154° fournit par ébullition de plusieurs heures avec 5 volumes d'acide chlorhydrique à 20%, l'acide aminophénoxyacétique P.F. 166-167°.

Jacobs et Heilderberger (35) ont modifié légèrement la méthode de condensation; l'ébullition de la solution aqueuse contenant un mélange équimoléculaire des différents réactifs se faisant non plus à reflux mais à l'air libre jusqu'à réduction de moitié du volume initial. On ajoute ensuite des quantités de réactifs représentant la moitié de celles introduites au début de la réaction et fait bouillir de nouveau le liquide jusqu'à neutralité au tournesol.

Par ces opérations, le rendement est augmenté et amené au voisinage de 90%. Les mêmes auteurs ont préparé par des réactions similaires de nombreux autres dérivés aminés de l'acide phénoxyacétique et notamment:

- acide p. acétylméthylaminophénoxyacétique à partir du p. acétylméthylaminophénol.
- acide 2 méthyl 4 acétaminophénoxyacétique.
- acide 2 allyl 4 acétaminophénoxyacétique.

- acide 2-5 diméthyl 4 acétaminophénoxyacétique.
- acide 3 méthyl 4 acétamino 6 isopropylphénoxyacétique.
- acide 2 bromo 4 aminophénoxyacétique par hydrolyse de l'acide bromo 4 acétaminophénoxyacétique obtenu lui-même à partir du bromo 4 acétaminophénol.

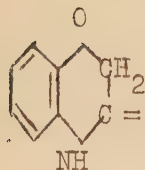
Enfin, plus récemment, WOLFE, KLIPPS, FONTAINE et MITCHEL (28) ont préparé l'acide 5 acétamino 2-4 dichlorophénoxyacétique par la méthode de Zimmermann, c'est-à-dire :

- condensation du 5 acétamino 2-4 dichlorophénate de sodium avec l'acide monobromacétique en milieu alcoolique et saponification de l'ester obtenu. Le produit brut fond à 199 - 205°.

Par recristallisation dans l'alcool à 95° les auteurs ont obtenu un produit pur P.F. 213,5 - 214,5° avec un rendement final de 45%.

II - REDUCTION D'UN DERIVE NITRE DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE -

THATE (45) a étudié, en 1884, la réduction de l'acide orthonitrophénoxyacétique qu'il prépare avec un rendement d'environ 40%, par chauffage de 11 heures à reflux d'un mélange équimoléculaire d'o. nitrophénate de sodium et de monochloracétate de sodium en solution aqueuse. Il effectue cette réduction par le fer en milieu acétique. Après évaporation à sec, au bain-marie, du mélange réactionnel, il reprend le résidu par de l'alcool.



L'addition d'eau chaude à la solution alcoolique ainsi obtenue permet la précipitation d'un anhydride interne de l'acide o. aminophénoxyacétique.

Cette anhydride se présente sous forme d'une poudre cristalline P.F. 166-167°. Par action d'un alcali, on obtient les sels correspondants de l'acide o. aminophénoxyacétique.

Kym (36) a préparé l'acide p. aminophénoxyacétique par réduction en solution alcoolique de l'acide p. nitrophénoxyacétique en utilisant les quantités calculées de zinc et d'acide chlorhydrique nécessaires.

Cette réduction se fait par chauffage doux de 2 heures au bain-marie, le terme de la réaction est indiqué par l'absence de précipité lors de la dilution avec de l'eau. L'excès de zinc est précipité par un courant de SH₂. Par filtration et concentration du filtrat clair ainsi obtenu au bain-marie, jusqu'au début de précipitation, on obtient l'acide cherché avec un rendement de 90%.

HOWARD (44) effectue cette même réduction par l'étain en présence d'acide acétique cristallisable. Il a obtenu l'acide p. acétylaminophénoxyacétique alors que, par cette même méthode l'acide m. nitrophénoxyacétique donne l'acide m. aminophénoxyacétique.

Minton et Stephen (37) ont repris l'étude de ces réactions et ils ont montré que l'acide paranitrophénoxyacétique réduit par de l'étain en milieu chlorhydrique, se transformait en monochloro dérivé de l'anhydride interne de l'acide paraaminophénoxyacétique.

Ces mêmes auteurs ont réduit de manière analogue les acides 2 méthyl 3 nitro, 3 méthyl 4 nitro et 4 méthyl 3 nitrophénoxyacétique et, dans les trois cas, ils ont isolé les anhydrides internes de ces acides.

Jacobs et Heidelberger (46) ont employé, pour préparer les dérivés aminés de l'acide phénoxyacétique, un autre agent réducteur.

C'est ainsi qu'ils ont préparé l'acide 3 amino 6 méthoxyphénoxyacétique par action du sulfate ferreux en solution ammoniacale sur le dérivé nitré correspondant.

En 1949, Wolfe, Wold, Klipp, Fontaine et Mitchell (28) ont obtenu l'acide 5 amino 2-4 dichlorophénoxyacétique P.F. 173,5° - 174,5° par cette même voie.

Boucher et Campagne (20) ont préparé différents dialkyl-amino-alkylesters de l'acide paraaminophénoxyacétique et, notamment le p. aminophénoxyacétate du diethylaminoéthanol par réduction du nitrophénoxyacétate de diethylaminoéthanol par de l'hydrogène en présence de platine comme catalyseur. Le para-nitrophénoxyacétate du diethylaminoéthanol nécessaire à cette réaction a été préparé par condensation du chlorure de l'acide p. nitrophénoxyacétique avec le diethylaminoéthanol en milieu benzénique rigoureusement anhydre.

ESSAI DE REDUCTION DU TRINITROPHENOXYACETATE D'ETHYLE -

Nous avons essayé de réduire cet ester :

- d'une part, par la méthode de Delépine (47)
- d'autre part, par du fer en milieu acétique pour obtenir les dérivés aminés correspondants.

Par la méthode de Delépine, nous observons une bonne absorption d'hydrogène : 1 g. d'ester a absorbé 1,315 l. d'hydrogène soit une quantité un peu supérieure à celle nécessaire pour réduire les 3 groupes nitro.

Mais, nous obtenons, par évaporation du solvant, une masse brunâtre, soluble en milieu acide et, en milieu alcalin, peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool, l'éther et le benzène.

Nous n'avons pu ni l'identifier, ni le purifier; par diazotation à l'aide de nitrite de sodium puis copulation avec du ^β naphtol nous obtenons une coloration rougeâtre qui semble indiquer une faible quantité d'amine dans le produit.

Par réduction par le fer en milieu acétique et en présence d'anhydride acétique de manière à bloquer à l'état d'amide les fonctions amines au moment de leur formation, les résultats n'ont pas été plus favorables.

Nous obtenons là encore, une poudre noirâtre donnant par diazotation une réaction de copulation avec le β naphтол et qu'il nous a été impossible d'identifier.

Nous notons également que cette réaction appliquée à l'acide picrique fournit une poudre noirâtre présentant les mêmes caractères que celle préparée à partir de l'ester trinitrophénoxyacétique.

- TROISIEME PARTIE -

- CHAPITRE I -

DERIVES HALOGENES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

Depuis quelques années les dérivés halogénés sur le noyau benzénique de l'acide phénoxyacétique ont pris une importance considérable.

Ceci est dû à la découverte de leur action sur la croissance de végétaux. De très nombreux composés ont été préparés et testés, principalement aux Etats-Unis.

Vouloir donner une liste complète de tous ces dérivés serait long et fastidieux. Nous nous contenterons de fournir une étude détaillée du principal de ces composés :

l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique

Il est en effet préparé à l'échelle industrielle sous le nom abrégé de 2-4 D, et son emploi comme herbicide et comme agent de croissance végétale est devenu courant.

Nous donnerons ensuite une liste des principaux dérivés halogénés ainsi que leur préparation.

I - ACIDE 2-D DICHLOROPHENOXYACETIQUE -

Il a été préparé pour la première fois par POKORNY (10) en 1941, par action de l'acide monochloracétique sur le 2-4 dichlorophénol en milieu alcalin.

Différentes voies conduisent à cet acide. Nous pouvons les classer en deux groupes.

1° - Action du 2-4 dichlorophénol sur l'acide monochloracétique ou sur un ester de cet acide.

2° - Chloruration de l'acide phénoxyacétique.

A) ACTION du 2-4 DICHLOROPHENOL sur l'ACIDE MONOCHLORACETIQUE

Pokorny (10) fait réagir des quantités équimoléculaires de 2-4 dichlorophénol et d'acide monochloracétique en présence d'un léger excès d'hydroxyde de sodium et, d'une certaine quantité d'eau (500 cc. d'eau environ par molécule de phénol).

Il chauffe la solution obtenue jusqu'à ce que toute l'eau soit évaporée. Le résidu est alors dissout dans 3 litres d'eau chaude et, la solution est refroidie à température ambiante. Après acidification par l'acide chlorhydrique une huile lourde se sépare.

Le mélange est extrait à l'éther, lavé à l'eau, et, évaporé à sec au bain-marie. Pokorny obtient ainsi l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique avec un rendement de 87%. Cet acide peut être purifié par recristallisation dans le benzène.

Synerholm et Zimmerman (14) préparent l'acide 2-4 et de nombreux dérivés halogénés ou méthylés de l'acide phénoxyacétique par action en proportion moléculaire du dérivé sodé du phénol substitué (obtenu par dissolution du phénol dans de l'alcool absolu contenant du sodium) sur l'ester éthylique de l'acide monobromacétique.

L'ester résultant de cette réaction est saponifié. Par cette méthode, les auteurs obtiennent l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique avec un rendement de 95%.

Enfin, Newman, Fines et Renoll (48) font également réagir le monobromacétate d'éthyle en solution dans de l'alcool éthylique sur le phénol halogéné mais, ils opèrent à froid et, en présence d'une solution aqueuse de carbonate de sodium.

B) HALOGENATION de l'ACIDE PHENOXYACETIQUE -

Haskelberg (49) prépare l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique en partant de l'acide phénoxyacétique en solution dans l'acide acétique. La chloration s'effectue à la température ordinaire avec du fer comme catalyseur. Le rendement est de 82%. Si, on substitue l'iode au fer comme catalyseur, on obtient seulement l'acide 4 chlorophénoxyacétique avec un rendement de 76 ou 50% suivant que la réaction est conduite en milieu acétique ou aqueux.

Manske (50) a pris en Mai 1949 un brevet pour couvrir la préparation du 2-4 D à partir de l'acide phénoxyacétique. Le procédé de fabrication consiste à introduire progressivement du chlore dans l'acide phénoxyacétique fondu. L'élévation de température doit accompagner l'introduction graduelle de l'halogène de manière à maintenir le mélange en fusion jusqu'à introduction de 2 atomes de chlore par atome d'acide phénoxyacétique. On chasse alors l'excès de chlore et d'acide chlorhydrique par un courant de gaz inerte et, on obtient ainsi un acide 2-4 dichlorophénoxyacétique technique avec un rendement de près de 100%. Le produit brut peut être employé directement pour la destruction des mauvaises herbes. On peut le purifier par recristallisation dans le benzène : le rendement s'abaisse alors à 85%. Les rendements sont exprimés, évidemment, par rapport à l'acide phénoxyacétique l'auteur n'indiquant pas la préparation de cet acide.

L'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, sans odeur, à peu près insoluble dans l'eau. Cette insolubilité est une gêne pour son emploi comme herbicide. Par contre, on peut employer son sel de sodium qui est soluble dans l'eau.

Le 2-4 D est soluble dans le benzène. Il fond à 138° (Pokorny) 140-141° (Manske).

II - DERIVES DE L'ACIDE 2-4 DICHLOROPHENOXYACETIQUE -

ESTER ETHYLIQUE

Haskelberg (49) le prépare par chauffage de 33 g. de 2-4 dichlorophénol en solution dans 100 cc. d'alcool buthylique contenant 4,6 g. de sodium avec 51 g. de monochloracétate d'éthyle au bain-marie et, pendant 2 heures.

Le rendement en ester est de 90%. Cet ester éthylique est un liquide bouillant sous 2m/m de Hg. à 128°. Par hydrolyse par chauffage 3 heures à 100° avec de la soude cet ester fournit l'acide 2-4 D avec un rendement de 90%.

AUTRES ESTER DE L'ACIDE 2-4 DICHLOROPHENOXYACETIQUE

Newman, Renoll et Fines (48) ont préparé toutes une série d'esters du 2-4 D. L'estérification est obtenue par action de l'acide dans du benzène bouillant sur un excès de l'alcool correspondant avec un peu d'acide p. toluènesulfonique comme catalyseur.

Les esters suivants ont été préparé :

		<u>Ebullition</u>	<u>Rendement</u>
- Méthylique	E (1)	119°	74 %
- Propylique	E (0,5)	109,5°	81 %
- Butylique	E (1)	146°	92 %
- Isobutylique	E (1)	133°	86,8 %
- Isopropylique	E (1)	139,40°	83,6 %
- Amylique	E (2)	164°	69,3 %
- Isoamylique	E (1)	136°	81,8 %
- 2 éthyl héxylique	E (0,5)	173°	76,5 %
- Octylique	E (1)	173°	60 %
- Allylique	E (2)	134°	75 %

Enfin, le 2-4 dichlorophénoxyacétamide a été préparé par Kaskelberg à partir de l'acide correspondant.

Les méthodes de préparation du 2-4 D que nous venons de décrire peuvent également permettre de préparer d'autres dérivés halogénés de l'acide phénoxyacétique.

Nous allons donner une liste de ces principaux dérivés en les classant suivant le nombre d'atomes d'halogénés substitués dans le noyau benzénique.

III - DERIVES MONOHALOGENES -

a) acides o.m.p. chlorophénoxyacétiques :

- points de fusion respectifs

{	o. 143 - 145°
{	m. 108°
{	p. 155 - 156,5°

préparés par Koelsch (3) pour caractériser les phénols correspondants Minton et Stephen (37) les préparent par action du chlorophénol sur l'acide monochloracétique en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium avec chauffage à reflux de 6 à 8 heures. Ces auteurs ont préparé également les chlorures de ces acides, leurs esters méthyliques et éthyliques, leurs amides et leurs anilides. Nous avons vu que le dérivé p. chloré peut s'obtenir par chloruration de l'acide phénoxyacétique par le chlore avec des traces d'iode comme catalyseur. Enfin, ces 3 acides s'obtiennent avec un bon rendement par la méthode de Synerholm et Zimmerman (14).

b) acide 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétique :

Préparé par Talbot (51) à partir du 2 méthyl 4 chlorophénol et d'acide monochloracétique en présence d'hydroxyde de potassium.

Synerholm et Zimmerman (14) le préparent par action du 2 méthyl 4 chlorophénol sur le bromacétate d'éthyle en solution dans l'éthanol contenant du sodium. Après isolement, l'ester obtenu est saponifié pour donner l'acide. Par le même procédé les auteurs préparent les acides :

2 chloro	4	méthyl phénoxyacétique	
4 "	3	"	"
4 "	3-5	diméthyl	"
2 "	3-5	"	"
4 bromo	2	méthyl	"
6 "	2-4	diméthyl	"
2 "	4	méthyl	"

Enfin, par action du phénol sur le bromacétate d'éthyle en solution éthylique et, en présence à froid d'un excès de solution aqueuse de carbonate de sodium, Newman, Fines et Renoll (48) préparent les esters éthyliques suivants :

	<u>Rendement</u>
- 2 méthyl 4 bromophénoxyacétique	34,5 %
- 2 acétyl 4 chlorophénoxyacétique	
- 2 éthyl 4 chlorophénoxyacétique	40,5 %
- 2 allyl 4 "	36,3 %
- 2 propyl 4 "	30,9 %

	<u>Rendement</u>
- 2 sec-Butyl 4 chlorophénoxyacétique	50,- %
- 2 amyl 4 chlorophénoxyacétique	10,6 %
- α (p. chlorophényl) p. chlorophénoxyacétique ...	68,7 %
- 4 chloro 2 cyclohexyl phénoxyacétique	40,- % à 50,- %

Par le procédé employé pour obtenir les esters de l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique ces auteurs ont préparé les esters suivants :

	<u>Rendement</u>
- p. chlorophénoxyacétate de β . chloroéthyle	60 %
- p. chlorophénoxyacétate de β . bromoéthyle	80 %
- 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétate de β . trichloroéthyle	66,3 %
- 2 " 4 " de β . bromoéthyle	75 %
- 2 " 4 " d'éthyle	75 %
- 2 " 4 " n. propyle	81 %
- 2 " 4 " d'isopropyle	73 %
- 2 propyl 4 " de β . chloroéthyle	73 %
- 2 " 4 " d'éthyle	80 %
- 2 " 4 " d'isopropyle	83,3 %
- 2 sec-butyl 4 chloro" d'éthyle	89,9 %

Par chloruration de l'ester allylique correspondant dans une solution de tétrachlorure de carbone à 0° les auteurs obtiennent l'ester 2-3 dichloropropylique de l'acide p. chlorophénoxyacétique.

Les auteurs ont également préparé l'acide 2 méthyl 4 fluoro phénoxy acétique.

IV - DERIVES DIHALOGENES -

Synerholm et Zimmerman (14) ont préparé par la méthode déjà décrite les acides :

2 - 5 dichlorophénoxyacétique	
3 - 4 " "	
2 - 4 " "	3 - 5 diméthyl phénoxyacétique

Newman, Fines et Renoll (48) ont préparé les acides :

	<u>Ebullition</u>	<u>Rendement</u>
- 3-5 dichlorophénoxyacétique	117,5 - 118°	50,7 %
- 2 iodo 4 chlorophénoxyacétique ...	136 - 140°	40,3 %
- 2 chloro 4 iodophénoxyacétique ..	138 - 141°	
- 2 - 4 dibromo phénoxyacétique ..	151,8°	65,- %

Les esters 2 chloroétylique, β .V. dichloropropylique, 2 bromoéthylique 2 hydroxyéthylique de l'acide 2-4 dibromophénoxyacétique.

L'acide 2-4 diiodophénoxyacétique a été préparé par Hayes et Branch (52) par condensation d'échantillons techniques du 2-4 diiodophénol avec l'acide monochloracétique en présence d'hydroxyde de sodium. La solution (obtenue avec le minimum d'eau) est chauffée de 3 à 6 heures à 100°.

Après refroidissement et acidification par ClH on extrait l'acide à l'éther puis, avec une solution aqueuse de carbonate de sodium. Après déplacement de l'acide à l'aide d'acide chlorhydrique on le purifie par recristallisation dans de l'eau.

Enfin, les acides 2 bromo 4 chloro et 2 chloro 4 bromophénoxyacétiques ont été préparés par Newman, Fines et Renoll (48) par bromuration de 6 heures à 80° en présence de chlorure d'aluminium des acides chlorophénoxyacétiques correspondants.

2-4 diiodo 4 sulfophénoxyacétate de sodium

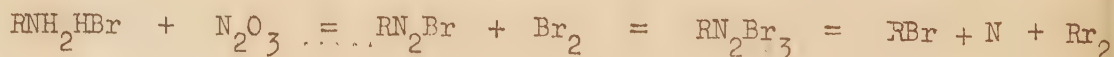
Ce sel ainsi que ces homologues ont été préparés par I.G. FARB (53) par addition à 18 parties de 2-6 diiodophénol 4 sulfonate de sodium en solution dans 18 parties de lessive de soude normale d'une solution de chloracétate de sodium obtenue par neutralisation de 4,5 p. d'acide monochloracétique en solution dans 12 p. d'eau avec du carbonate de sodium.

La solution est chauffée au bain-marie à 70° pendant 3 à 4 heures; par refroidissement et addition d'acide chlorhydrique on obtient le sel monosodique de l'acide. Le sel disodique s'obtient par addition d'une quantité calculée de lessive de soude et précipitation à l'aide d'un mélange alcool éther.

V - DERIVES CONTENANT PLUS DE 2 ATOMES D'HALOGENE -

L'acide 2-4-6 trichlorophénoxyacétique a été obtenu avec un rendement de 65% par Kaskelberg. Synerholm et Zimmerman ont préparé les acides 2-4-6 et 2-3-4 trichlorophénoxyacétique.

L'acide 2-4 dichloro 5 bromophénoxyacétique a été préparé avec un rendement de 59% par Newman et Fines (54) à partir du 2-4 dichloro 5 aminophénoxyacétate d'éthyle. Les auteurs traitent l'amine en solution dans de l'acide acétique et, en présence d'une solution d'acide bromhydrique, par N_2O_3 jusqu'à ce qu'une coloration sombre apparaisse, puis après quelques minutes d'ébullition à reflux la solution est versée dans un excès de lessive de soude.



L'acide 2-4 dichloro 5 iodophénoxyacétique a été préparé par Wolfe, Wold, Klipp, Fontaine et Mitchell (28) par diazotation du 5 amino 2-4 dichlorophénoxyacétate de sodium dans de l'acide sulfurique à 0-5° addition d'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux, addition d'iodure de potassium et chauffage à 70-80° trente minutes, lavage à l'aide d'une solution de bisulfite de sodium à 5% et, finalement, recristallisation dans l'alcool à 50 %. L'acide P.F. 151,5-152,5° a été obtenu avec un rendement de 65 %. L'acide 2-4 dichloro 5 iodophénoxyacétique radioactif a été préparé par les mêmes auteurs par une méthode identique en remplaçant l'iodure de potassium ordinaire par de l'iodure de potassium marqué. Il présente le plus grand intérêt pour étudier le mécanisme de l'action de ces dérivés.

L'acide pentachlorophénoxyacétique a été préparé par Haskelberg (49) avec un rendement de 80 % par condensation du pentachlorophénol avec le bromacétate d'éthyle en solution dans de l'alcool absolu renfermant du sodium.

En dehors des dérivés halogénés de l'acide phénoxyacétique, de nombreux autres composés ont été préparés et, notamment, les dérivés méthylés qui présentent, également, une certaine activité comme agents de croissance.

Nous citerons, préparés par Synerholm et Zimmerman (14) les acides:

- O. et p. méthyl-phénoxyacétique
 - 3-5 diméthyl "
 - 3-4-5 triméthyl "
 - 2-4-5 " "
 - 2-3-5 " "
 - p. phénylphénoxyacétique.
-

- CHAPITRE II -

LES DERIVES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE AGENTS DE CROISSANCE VEGETALE

I - LES AUXINES VRAIES ET LES HETEROAUXINES -

D'après PERRUCHE (55) la notion de substances favorisant le développement des plantes date de 1880. Plus tard, en 1910, les expériences sur le phototropisme précisent cette notion :

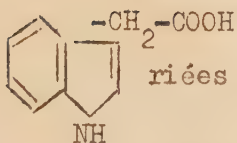
certaines substances se forment dans les bourgeons terminaux de la plante d'où elles se propagent dans le reste de la plante et agissent sur le développement cellulaire.

Ces substances sont des auxines. Elles ont été isolées en 1928 par KOEL. On connaît l'auxine A ou acide auxentriolique qui comporte 3 fonctions alcool et 1 fonction acide, et l'auxine B ou acide auxoenolique qui comporte 1 fonction alcool, 1 fonction cétone et 1 fonction acide.

A côté de ces substances qui sont les auxines proprement dites, on en a découvert d'autres qui possèdent les propriétés de stimuler les premières ce sont les hétéroauxines.

Ces hétéroauxines possèdent de remarquables propriétés qui varient d'ailleurs avec le mode d'application et qui se traduisent par une régularisation de la croissance végétale, du développement des racines, du déclenchement de la floraison et de la fructification; elles permettent une meilleure conservation des fruits par inhibition des propriétés germinatives et aussi l'obtention d'une fécondation parthénogénétique.

Enfin, à côté de ces actions positives des doses généralement plus élevées permettent d'obtenir une destruction sélective des plantes.



La première substance à qui on a découvert des propriétés si variées et si étendues fut l'acide beta-indolacétique.

Les homologues supérieurs de cet acide furent également étudiés, puis, les recherches furent étendues et actuellement les agents chimiques de croissance végétale se rangent dans les catégories suivantes :

- 1° - les dérivés de l'acide bêta-indolacétique;
- 2° - les dérivés du naphthalène : l'acide alphanophtylacétique et ses dérivés et homologues supérieurs.
- 3° - L'acide beta-naphtoxyacétique, ses dérivés et homologues supérieurs.
- 4° - certains dérivés de substitution de l'acide benzoïque tel que l'acide 2-iodo 3 nitrobenzoïque.
- 5° - enfin, les dérivés de l'acide phénoxyacétique et ses homologues supérieurs.

Dans la série de l'acide phénoxyacétique ce sont surtout les dérivés chlorés et plus spécialement l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique, l'acide 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétique et enfin l'acide 2-4-5 trichlorophénoxyacétique qui sont les plus employés.

II - ACTION DES DERIVES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE SUR LA CROISSANCE VEGETALE :-

Comme nous venons de le voir, l'action des dérivés de l'acide phénoxyacétique sur les plantes est double :

D'abord une action positive, si l'on peut dire, se traduisent suivant l'époque d'application et l'espèce botanique, d'innombrables manières, puis une action de destruction sélective qui justifie l'emploi comme herbicide. Passer d'une action à une autre est une question de doses.

En règle générale, des doses faibles sont favorables aux plantes et activent la croissance alors que des doses plus fortes provoquent une dégénérescence des tissus qui conduit à la mort de la plante.

Nous allons passer en revue successivement les deux sortes d'action des dérivés de l'acide phénoxyacétique et montrer par quelques exemples toute l'importance de ces substances.

VOLKOV (56) montre l'intérêt qu'il y a à traiter les racines des plantes que l'on doit repiquer à l'aide des substances de croissance. En trempant par exemple les racines juste avant de les transplanter dans une solution contenant 10^{-6} de 2-4 D.

On obtient pour les tomates une augmentation de rendement de 13%; l'acide bêtaïndolacétique semble ici donner des résultats plus favorables puisque l'augmentation de rendement obtenue avec ce corps est de 30%. Pour les plants de tabac, on peut obtenir des résultats analogues. STARK (57) ajoute que le traitement des plants de tomates par l'acide dichlorophénoxyacétique augmente le rendement des fruits.

Mais les dérivés de l'acide phénoxyacétique ne servent pas seulement à stimuler la croissance végétale : on peut les employer également pour régulariser cette croissance et la rendre plus favorable.

Ainsi, d'après OVCHAROV et NIZTKOVSKOYE (58) en traitant le coton avec une solution à 10^{-5} de 2-4 D au moment de la floraison on peut retarder la végétation de deux semaines et obtenir l'éclaircissement des boutons floraux. Il y a en outre, changement dans la morphologie des nouvelles feuilles et celles des fleurs qui peuvent être réduites aux organes reproducteurs; avec des concentrations de 10^{-4} les résultats sont encore plus marqués. On peut également, avec les mêmes substances, régulariser la maturation des fruits, éviter leur chute prématurée, et réussir à récolter tous les fruits, on une seule fois (ce qui est particulièrement intéressant dans les plantations de caféiers).

D'après la station de recherches de Long Ashton de l'Université de Bristol, une pulvérisation de ces substances sur des pommiers endommagés par les gelées tardives, permet aux fruits de rester sur l'arbre et de grossir normalement.

A ces actions stimulantes et régulatrices, on peut également ajouter une action favorable, sur la bonne conservation des récoltes.

STEWART (59) rapporte que les oranges, grappe-fruits et citrons traités avec des solutions d'esters ou de sels de l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique ou de l'acide trichlorophénoxyacétique à des concentrations variées, pourrissent beaucoup plus difficilement pendant le stockage. Après la récolte, les fruits sont plongés dans une émulsion de lanoline et de la substance de croissance, ou bien exposés aux vapeurs de l'agent chimique.

Il est à remarquer que les fruits pulvérisés avec de l'acide trichlorophénoxyacétique possèdent une plus grande résistance que ceux traités par le 2-4 D.

De même MARTIN et TOOLE (60) ont étudié l'action du 2-4 D sur le développement des graines et sur la germination des céréales. Ils ont conclu que le traitement ne produisait aucune action nuisible sur les nouvelles plantes. ERICKSON, SELLY et KLAYES (61) ont d'ailleurs montré que ce traitement s'accompagnait d'une modification chimique de la graine avec augmentation de la teneur en protéines.

III - LES DERIVES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE EMPLOYES COMME HERBICIDES

Malgré l'importance des autres usages agricoles des dérivés de l'acide phénoxyacétique, c'est encore l'action herbicide de ces composés qui tient la plus grande place.

Cette action est due à une intoxication des plantes avec formation de cellules géantes et nécroses et elle doit toute son importance à ce qu'elle détruit sélectivement les dicotylédones en respectant les graminées. C'est vers 1940 que cette action a été observée.

Depuis cette date l'utilisation des dérivés de l'acide phénoxyacétique et plus spécialement du 2-4 D comme herbicide est passée rapidement dans la pratique courante. Cette action se fait plus particulièrement sentir sur les sanves, moutardes, pissenlits, chardons, etc... Par contre le 2-4 D est inefficace tout au moins aux doses d'utilisation (de l'ordre de 2 Kgs. de l'acide ou de ses sels par hectare), contre le chiendent. Le chiendent étant une graminée cette immunité ne saurait surprendre.

Mais ces composés ne voient pas leur action limitée aux seuls champs de céréales ou à la destruction des mauvaises herbes dans les pelouses. FINNEY (62) décrit par exemple le mode d'emploi de l'ester isopropylique de l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique pour préserver les champs de menthe. Si le basilic apparaît comme immunisé vis-à-vis du sel de sodium du 2-4 D, la sauge est détruite par les esters méthyle et isopropylique.

IV - MODE D'UTILISATION -

Les composés de l'acide phénoxyacétique et plus spécialement leurs sels de sodium peuvent être employés en solution aqueuse en pulvérisation à des concentrations voisines de 10^{-3} .

MARTH & MITCHELL (63) se servent du 2-4 D à l'état sec en l'associant à un engrais composé. C'est la méthode qui donnerait les meilleurs résultats et qui aurait le moins d'influence sur le rendement en céréales. On peut également utiliser des préparations à base de carbowax ou de laloline en applications locales. Dans cette dernière substance ZITLERMAN estime que la concentration minimum active est de 3.10^{-4} à 15.10^{-5} . Enfin on a préconisé de nombreux procédés pour améliorer l'action de ces composés : CRAFTS & EMANUELLI (64) après avoir employé des solutions de 2-4 D dans l'eau et dans l'huile, examinent le pouvoir herbicide du corps dans des émulsions du type eau dans l'huile. Ils ont essayé de la même manière le sel de triéthanoamine du 2-4 D. (STANTOX 40) et son ester isopropylique (STANTOX P 40). HITCHCOO. & ZITLERMAN (65) ont remarqué que la destruction des mauvaises herbes était améliorée en associant au 2-4 D des agents mouillants, solubilisants ou émulsifiants ou d'autres composés tels que sulfocyanure, bicarbonate.....

Dans ce dernier cas il y a altération de la perméabilité des tissus d'où il résulte une action plus rapide des composés herbicides.

V - MODE D'ACTION -

Quelques exemples font comprendre comment agissent ces composés :

LORDAT & BARRY (66) ont étudié l'action de l'acide 2 méthyl 4 chlorophénoxyacétique sur le coquelicot, le séneçon et d'autres plantes parasites des champs de céréales. Ils observent la production de racines adventives, un épaississement des feuilles et des tiges et des phénomènes de courbure des tiges.

Tous ces effets sont dus à une impossibilité pour le colenchyme d'arriver à maturité et à une dégénérescence de ces cellules épaisses en une forme indifférenciée ne présentant plus d'épaississements caractéristiques. Par suite d'un phénomène analogue la lignification est empêchée.

De même YOUNGKEN (67) a essayé l'action du 2-4 D à différentes concentrations dans la laloline sur le datura stramonium. Il a observé des excroissances cellulaires, des élargissements de la tige et des courbures. Les feuilles montrent des épaississements locaux très marqués et, d'autre part, il y a production abondante de fruits sans épines.

En résumé, la réponse à un traitement par les dérivés de l'acide phénoxyacétique est donc une multiplication cellulaire marquée et une véritable intoxication de la plante après formation de cellules géantes et indifférenciées. Nous sommes donc en présence d'un véritable "cancer végétal".

Des progrès pourront être réalisés pour trouver le mécanisme intime de cette action par l'emploi de dérivés marqués, tels que l'acide 2-4 dichloro 5 iodophénoxyacétique que l'on pourra suivre dans la plante. Ce composé, nous l'avons vu, a été préparé par un groupe de chercheurs américains.

VI - RELATIONS ENTRE L'ACTIVITE ET LA STRUCTURE CHIMIQUE -

De nombreux tests existent pour étudier l'activité d'un composé comme "hormone végétale". Parmi ceux-ci, le plus connu est le test de WENT (68.) Il faut remarquer d'ailleurs que les résultats obtenus dépendent du test utilisé.

En règle générale cependant la chloruration et la méthylation dans le noyau benzénique augmentent l'activité des dérivés de l'acide phénoxyacétique. C'est ainsi que TEMPLEMAN et SEXTON (69) étudiant l'action sur la croissance des différentes plantes telles que les sarves, des dérivés de l'acide phénoxyacétique ont montré que l'acide phénoxyacétique possède une activité comparable à celle de l'acide naphthaléneacétique. La chloruration accroît cette activité et la méthylation provoque un effet marqué. Sur la croissance du coléoptile d'avoine, l'acide triméthyl 2-4-5 phénoxyacétique aurait une activité voisine de celle de l'acide phénoxyacétique.

En tant qu'herbicide, nous avons trouvé dans un article anonyme paru en 1948 dans le journal américain Chemical Society (70) que l'acide phénoxyacétique était sans action. Si on introduit un atome de chlore en position 4 dans le noyau benzénique, les propriétés herbicides apparaissent. Elles sont encore plus marquées avec l'acide 2-4 dichlorophénoxyacétique.

D'après LENSER (71) l'estérification de l'acide phénoxyacétique et du 2-4 D rendrait ces composés dix fois plus efficaces. La nitration ne semble pas avoir une action très favorable.

THOMPSON, SWANSON & NORMAN (72) ont étudié les acides 2 nitro et 2-4 dinitrophénoxyacétique sur la germination du grain de blé. Le premier de ces composés semble avoir une action comparable à celle de l'acide phénoxyacétique; quant au deuxième, il aurait une action relativement plus faible.

D'après POYNE, JEAS (73), l'action du 2-4 D sous forme de sels de sodium, d'ammonium et de triéthanolamine et sous forme d'ester méthylique, éthylique et butylique, serait augmentée par irradiation de 12 heures avec des ultra-violets.

VII - LES INCONVENIENTS DE CES COMPOSES -

Il semble, d'après certaines publications, que l'emploi des dérivés de l'acide phénoxyacétique ne va pas sans inconvénient. Ceux-ci résident principalement dans le fait que l'action spécialement marquée sur les dicotylédones, n'est pas absolument nulle sur les monocotylédones. LONGCHAMP et GAUTHIERET (74) montrent que les pulvérisations d'acide dichlorophénoxyacétique ou de ses sels pour le desherbage des champs à la dose de 2 Kgs. par hectare peuvent endommager l'orge, le maïs et certaines variétés de blé. Si la dose est réduite à 1 Kg. par hectare, le desherbage est insuffisant et cependant le rendement en céréales est diminué dans la proportion de 1,2 à 18 %.

Les auteurs montrent qu'il y a intérêt à employer la substance herbicide à l'état sec en association à des engrais composés.

De plus, ces composés, par une action dépressive sur les céréales, favorisent l'attaque des blés par le *cladosporium herbarum* et les rouilles.

ZELLER (75) a signalé également que le 2-4 peut amener de grosses chutes dans le rendement des céréales.

VIII - TOXICITE DE CES COMPOSES -

Djorn et Northen (76) ont étudié l'action du 2-4 D sur les poulets. Par administration pendant 4 semaines de dose de cet acide allant de 0,28 à 280 mg. par Kg. de poids corporel, on n'a observé aucune action sur la croissance. La dose létale serait de 380 à 765 mg. par Kg. Les auteurs concluent en affirmant que les poulets peuvent consommer des plantes traitées au 2-4 D.

Chez l'homme, ces composés semblent, également, inoffensifs. Toutefois, la Direction générale de l'Hygiène au Ministère de la Santé Publique indique que les propriétés de ces dérivés pourraient s'appliquer à l'espèce humaine..

Cependant, un rapport présenté à l'Académie de Médecine en 1950 par TANON (77) souligne que le 2-4 D n'a pas d'action cancérigène. Les aliments qui en contiennent en très petite quantité n'étant pas nocifs, rien ne s'oppose à l'emploi de ces herbicides actuellement.

En résumé, si les dérivés de l'acide phénoxyacétique ont acquis une importance énorme en agriculture et, plus spécialement dans le désherbage des champs de céréales, l'emploi de ces composés demande encore une certaine mise au point pour éviter quelques inconvénients.

- CHAPITRE III -

AUTRES USAGES DES DERIVES DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

En dehors de leur emploi comme agent de croissance végétale, les dérivés de l'acide phénoxyacétique ont très peu d'application. Quelques brevets ont cependant été pris, mais aucun d'eux ne semble avoir eu un grand développement.

- 1. AGENT DE CONTRASTE EN RADIOGRAPHIE -

Ce sont des dérivés iodés et sulfonés, et plus spécialement, l'acide 2-6 diiodo 4 sulfonophénoxyacétique.

- 2. EMULSIONNANTS ET MOUSSANTS -

On fait appel ici, à des esters de l'acide phénoxyacétique et d'alcool à longue chaîne, dodécanol, octodécanol, hexadécanol, tétradécanol, cyclohexanol. Nous avons étudié la préparation de ces esters. Par sulfonation, ils donnent des corps ayant un certain pouvoir moussant.

- 3. PLASTIFIANTS -

Les corps répondant à la formule générale :

$$\text{XOCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{OR} \quad \text{où R est un groupement arylique et X}$$

de l'hydrogène ou un radical aryloxyacétylé, et plus spécialement le phénoxyacétate de l'éthylène glycol, ont été employés comme plastifiants des esters et éthers de la cellulose.

- 4. INSECTICIDES -

Plus récemment, HESTER et GRAIG (78) ont pris des brevets américains pour couvrir l'emploi des dérivés halogénés des esters de l'acide octylphénoxyacétique comme insecticide.

REMARQUES SUR LA TOXICITE DE L'ACIDE PHENOXYACETIQUE

EFFETS DE LA TRANSFORMATION EN DERIVE OXYACETIQUE SUR LA TOXICITE ET LES PROPRIETES ANTISEPTIQUES DU PHENOL.

Il est intéressant de comparer la toxicité de l'acide phénoxyacétique avec celle du phénol et de voir l'influence du groupement éthyloïque sur cette toxicité.

Le phénol, nous le savons, est toxique à cause de son action coagulante sur la plupart des matières protéïques. Par voie bucale, la dose de 4 g. de phénol prise en une fois occasionne presque toujours une intoxication bien caractérisée et des doses de 15 à 20 g. amènent certainement la mort.

Par voie externe, il a une action irritante et caustique sur la peau et les muqueuses.

Par contre, l'acide phénoxyacétique n'est pas toxique.

Fritzche (5) puis Thurfelder & Schempp assurent qu'il n'a aucune action nuisible sur le chien et l'homme. Les derniers auteurs montrent qu'il ne subit aucune transformation dans l'organisme et qu'on le retrouve inchangé dans les urines, contrairement au phénol qui s'élimine à l'état de phénylsulfate.

Plus récemment, CAYOLLE, COUTURIER, DELAS, STANISLAS (79) ont montré que, d'une façon générale, le groupement oxyacétique diminue la toxicité des phénols. La dose mortelle du phénoxyacétate de sodium est, pour le chien, chloralosé de 2,7 g. par Kg. de poids corporel, cette dose ayant été déterminée par la méthode des perfusions intraveineuses lentes et continues. On observe un abaissement de l'amplitude des mouvements respiratoires et une dépression cardio-vasculaire.

Par contre, l'acide phénoxyacétique conserverait, tout au moins en partie, les propriétés antiseptiques du phénol. Fritzche décrit les expériences suivantes :

Trois verres contiennent une solution de fructose et sontensemencés avec de la levure; les deux derniers verres renferment de l'acide phénoxyacétique aux concentrations respectives de 10^{-3} et de 10^{-4} .

La fermentation est considérablement ralentie dans le dernier verre et complètement inhibée dans le deuxième.

De même, l'acide phénoxyacétique à la dose de 1/15.000 peut arrêter la fermentation de la bière.

ACTION DE LA TRANSFORMATION EN DERIVE OXYACETIQUE SUR LES PROPRIETES HYPERTHERMISANTES DU 2-4 DINITROPHENOL.

MAMELI et FILIPPI (80) reconnaissent à l'acide phénoxyacétique et à certains de ses dérivés tels que sels de sodium, et ester éthylique, une remarquable action hyperthermisante, ce qui, à la lumière de l'observation suivante est bien singulier.

Le 2-4 dinitrophénol a une action hyperthermisante due à une augmentation considérable des oxydations cellulaires.

Monsieur le Professeur CHARONNAT et Monsieur LECHAT, Pharmacien des Hôpitaux de Paris, ont montré que l'acide 2-4 dinitrophénoxyacétique ne provoquait, par injection intraveineuse, aucune hyperthermie chez le lapin (travail inédit).

Cette expérience prouve que le blocage de la fonction phénol par un groupe éthyloïque inhibe les propriétés biothermiques de ce corps.

En résumé, nous voyons donc que la substitution d'un reste $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ à l'hydrogène d'une fonction phénol entraîne une diminution de la toxicités, qui est d'ailleurs à la base de l'utilisation de ces dérivés en agriculture.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. - Nous avons précisé l'influence de différents facteurs sur le rendement de la synthèse de l'acide phénoxyacétique au moyen du phénol et de l'acide monochloracétique en milieu alcalin.

Il est possible d'augmenter sensiblement le rendement des réactions indiquées antérieurement; on ne dépasse pas 80 % environ, avec un mélange équimoléculaire d'acide et de phénol, par suite d'une réaction accessoire d'hydrolyse qui détruit préalablement l'acide monochloracétique.

2. - Le remplacement de l'acide monochloracétique par un de ses dérivés, ester ou amide, n'améliore pas le rendement. Le passage par le phénoxyéthanol soumis ensuite à l'oxydation, ne paraît pas être une technique favorable.
3. - Nous avons préparé quelques esters non encore décrits dont les propriétés indiquées au tableau suivant sont :

	<u>Ebullition</u>	<u>Densité</u>	<u>Indice de réfraction</u>
- phénoxyacétate de propyle	147-149° (24-25 mm)	1,104	n_D^{23} 1,5052 0
- phénoxyacétate de butyle	158-160° (21-22 mm)	1,0782	n_D^{22} 1,5015 0

4. - La fixation du radical éthyloïque $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ sur l'oxygène d'une fonction phénol dépend beaucoup des substitutions moléculaires; un grand nombre de dérivés halogénés ayant déjà été préparés pour la fabrication industrielle et les essais agronomiques, nous avons porté nos investigations vers les dérivés nitrés beaucoup moins étudiés, dont nous avons établi d'abord la monographie.
5. - Nous avons préparé le 4 nitrophénoxyacétate du monochloréthanol, mais la condensation avec la diéthylamine qui nous était indispensable pour arriver au paraaminophénoxyacétate de diéthylaminoéthanol n'a pas été possible; nous avons renoncé à obtenir ce corps qui vient d'être préparé par une autre voie.

6. - L'acide 2-4-6 trinitrophénoxyacétique n'a pu être obtenu en partant de l'acide picrique ni par divers auteurs ni par nous-mêmes.

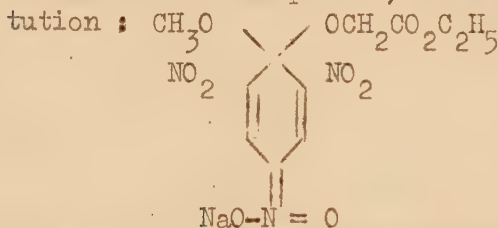
On peut cependant obtenir son ester à l'aide du diazoacétate d'éthyle selon la méthode de Buchner. Ceci écarte tout appel à un empêchement stérique pour expliquer la non-réaction des acides picriques et monochloracétique en milieu alcalin.

7. - Les essais d'hydrolyse de l'ester éthylique de l'acide 2-4-6 trinitrophénoxyacétique n'ont pas permis d'isoler cet acide.

a) l'hydrolyse par le carbonate de sodium rompt la fonction éther aussi bien que la fonction ester et conduit au picrate de sodium; l'ammoniaque en milieu aqueux, conduit de même au picrate d'ammonium;

b) l'hydrolyse sulfurique ne se fait pas.

c) la scission en milieu anhydre conduit à la picramide si on utilise l'ammoniaque, à une substance fortement colorée si on emploie le méthylate de sodium. A cette substance nouvelle, par analogie avec les travaux de Monsieur Delépine et de Mademoiselle Grandperrin, nous attribuons la formule de constitution :



8. - La réduction du trinitrophénoxyacétate d'éthyle se fait. Elle ne nous a pas donné de substances définies.
9. - Nous avons rassemblée les données actuelles sur la préparation, les propriétés, le mode d'emploi et le mode d'action chez les végétaux des dérivés chlorés et plus généralement halogénés de l'acide phénoxyacétique.
10. - Nous avons reporté quelques propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de l'acide phénoxyacétique et de ses dérivés qui appellent de nouvelles études.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 HEINTZ W. Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie 1859 361
- 2 MINTON T.H. et STEPHEN H. J. chem. Soc. 1922 121 p.1600
- 3 KOELSCH F. J. amer.chem.Soc. 1931 53 p.304
- 4 GIACOSA P. J. prakt. Chem. 1879 (2) 19p.396
- 5 FRITZCHE P.J. prakt.Chem. 1879 (2) 20p.269
- 6 GAMBETTA Ev. Gazz.chim.Ital. 1920 (1) 50 p.166
- 7 SPICA M. Gazz.chim.Ital. 1886 (1) 16 p.437
- 8 SPITZER M. Ber.dtsch.chem.Ges. 1901 34 p.3192
- 9 CLUND F.W. Ges.Abhandl.Kenntn.Kolbe 1918 3 p.75
Chem.Abst. 1920 14 p.2074
- 10 POKORNY R. J.amer.chem. Soc. 1941 63 p.1768
- 11 CHARONNAT et MAILLARD Journées de chimie analytique (à paraître)
- 12 FRITZCHE P. J. prakt. Chem. 1879 (2) 20 p.275
- 13 MOREL A. Bull.Soc.chim.France 1896 (3) p.967
- 14 SYNERHOLM M.E. et ZIMMERMAN P.W. Contri.Boyce.Thompson Inst. 14 p.91
Chem.Abst. 1946 40 p.1473
- 15 FUSCO R. et MAZZUCHI F. Gazz.chim.Ital. 1941 71 p.406
- 16 HENKEL & Cie Brevet français 746434. 1933 29 Mai
- 17 GREYER E.F. SCHAWVER W.B. et DUVALL R.B. U.S. 2.170995 Août 1929
Chem.Abst. 1940 34 p.1098
- 18 SODERMAN et JOHNSON J.amer.chim.Soc. 1925 47 p.1394
- 19 PICARD L. BLAISE E.E. C.R. 1911 152 p.269
- 20 BOUCHER R. et CAMPAIGNE E. Proc. Indiana Ac. Sci. 1949 58 p.128
Chem.Abst. 1950 44 p.4448
- 21 BISCHOFF Ber.dtsch.chem.Ges. 1901 34 p.1836
- 22 SCHOLL R.Ber.dtsch.chem.Ges. 1896 29 p.2417
- 23 TRUGER H. J.prakt.Chem. (2) 1876 20 p.275
- 24 De FORCRAND R. Ann. Chim.Phys.1893 (6) 30 p.60
- 25 HALASZ A. Bull.Soc.chim.France 1941 8 p.170
- 26 FRITZCHE P. Jahres Bericht über die Fortschritte der Chemie 1879 p.694
- 27 PRATESI L. Gazz.chim.Ital. 1891 21 (2) p.403
1892 22 (1) p.242
- 28 WOLFE W.C. WOLD W.J. KLIPP L.W. FONTAINE T.D. et MITCHELL J.W.
J. org.chem.U.S.A. 1949 14 (5) p.900
- 29 CHRISTIANSEN W.G. J.amer.chem.Soc. 1925 47 p.1158
- 30 CHRISTIANSEN W.G. J.amer.chem.Soc. 1926 48 p.460
- 31 HOWARD C.C. ber.dtsch.chem.Ges. 1897 30 p.2103
- 32 REVERDIN F. et DRESEL A. Bull.Soc.chim.France 1905 33 p.561
- 33 REVERDIN et BUCKY Bull.Soc.Chim.France 1907 30 p.1107
- 34 MEYER R. et DUZMAL C. Ber.dtsch.chem.Ges.1913 46 p.3366
- 35 JACOBS W.A. et HEIDELBERGER M. J.amer.chem.Soc. 1917 39 p.2188
- 36 KYM C. J.prakt.chem. (2) 1897 55 p.118
- 37 MINTON T.H. et STEPHEN H. J.chem.Soc. 1922 121 p.1591
- 38 JACOBS W.A. et HEIDELBERGER M. J.amer.chem.Soc. 1917 39 p.2424
- 39 BUCHNER E. Ber.dtsch.chem.Ges. 1894 27 p.3250
- 40 CURTIUS J.prakt.chem. 1888 38 p.396
- 41 DELEPINE M. GRANDPERRIN M. Bull.Soc.chim.France 1926 29 p.388
- 42 CORDEBARD H. Journ.Pharm.et Chim. 1939 (8) 30 p.263
- 43 SALKOWSKI Ber.dtsch.chem.Ges. 1871 4 p.873
- 44 HOWARD C.C. Ber.dtsch.chem.Ges 1897 30 p.546
- 45 THATE A. J.prakt.Chem. 1884 29 p.145

- 46 JACOBS W.A. et HEIDELBERGER M. J.amer.chem.Soc. 1917 39 p.1437
- 47 DELEPINE M. Bull.Soc.chim.France 1937 (4) p.31
- 48 NEWMAN M.S. FINES W.M. et RENOLL M. J.amer.chem.Soc. 1947 69 p.718
- 49 HASKELBERG L. J.org.chim. 1947 12 p.436
- 50 MANSKE R.H.F. U.S. 2.471.575. 31 Mai 1949
Chem.Abst. 1949 43 p. 7509
- 51 TALBOT F. and Imperial Chemical Ind.Ld.Brit.P. 623.217 Août 1949
Chem.Abst. 1949 43 p. 7648
- 52 HAYES et BRANCH J.amer.Chem.Soc. 1943 65 1555
- 53 I.G. FARB. Brevet français 822.209 dec. 1937
- 54 NEWMAN M.S. FINES W.M. J.amer.chem.Soc. 1947 69 p.1221
- 55 PERRUCHÉ L. La Nature 3150 15 dec.1947 p.388
- 56 VOLKOV I.A. Doklady Akad.Nouk. S.S.S.R.62 p.267 1949
Chem.Abst. 1949 43 p. 804
- 57 STARK F.C. Jr.vegetale growers Assoc. Am. Ann. Rept. 1948 p.1737
Chem.Abst. 1949 43 p.1139
- 58 OVCHAVOV NIZKOVSKAYA S.S.S.R. 60 p.1073
Chem.Abst. 1949 43 p. 805
- 59 STEWART Wm.S. Citrus.leaves 28 (11) p.247
- 60 MARTH P.C. TOOLE E.H. TOLLE V.K. J.amer.Soc.Agron. 1948 40 916
Chem.Abst. 1949 43 p.1517
- 61 ERICKSON L.C. SEELY C.I. KLAYES K.H. J.amer.Soc.agron. 1948 40
Chem.Abst. 1949 43 p.1518
- 62 FINNEY Wm. Proc.conf.cultivation Drug. and Assoc.Econ.Plants Californie 1947 p.134 Chem.Abst. 1949 43 p.343
- 63 MARTH et MITCHELL Botan.Gaz. 1947 108 p.414
- 64 CRAFTS A.S. et EMANUELLI A. Botan.Gaz. 1948 110 p.148
Chem.Abst. 1949 43 p. 805
- 65 HITCHCOCK A.E. et ZIMMERMAN P.W. Contri. Boyce Thompson Inst. 1948
15 (4) p.173
- 66 LORDAT K.H. et BARRY J.P. Ann.agron. 18 p.471
Chem.Abst. 1949 43 p.1048
- 67 YOUNYKEN J.amer.Pharm.Assoc. 1948 pp.196
- 68 WENT Bot.Gaz. 100 p.465
Biological Abst. 1949 N° 10307
- 69 TEMPLEMAN et SEXTON W.A. Chem.Abst. 1946 40 p.749
- 70 Anonyme J.amer.chem.Soc. 1948 70 p.1971
- 71 THOMPSON H.E. SWANSON C.P. NORMAN A.G. Bot.Gaz. 1946 107 p.476
Chem.Abst. 1947 41 p.3902
- 72 LINSEY H. Pflanzenschutz Ber. 1949 (3) n° 9-10 p.129
- 73 POYNE M.G. JEAS L. Science 1946 106 p.379
Chem.abst. 1947 41 p. 6012
- 74 LONGCHAMPS R. GAUTHERET R. RC.R.1949 228 n° 10 p.861
- 75 ZELLER M. Presse médicale 18 Mars 1950 p.289
- 76 DJORN M.K. NORTHERN H.T. Science 1948 108 p.479
Chem.Abst. 1949 43 p.343
- 77 TANON Presse médicale Mai 1950 p.532
- 78 HESTER Wm. CRAIG W.E. U.S. 2.451.085 Oct. 1948
U.S. 2.437.527 Mars 1948
Chem.Abst. 1949 43 p.344
- 79 CAYOLLE COUTURIER DELAS STANISLAS Bull.Soc.chim.biol.XXXI
1949 N° 56 p.1079
- 80 MAMELI E. FILIPPI E. Ann.chim.app. 16 p.556

TABLE des MATIERES

Introduction	Page	1
<u>1ère PARTIE.</u> Préparation de l'acide phénoxyacétique	-	4
1° - Action de l'acide monochloracétique sur le phénol en milieu alcalin	-	4
2° - Esters de l'acide phénoxyacétique	-	11
3° - Action du monochloracétamide sur le phénol en milieu alcalin	-	17
 <u>2ème PARTIE.</u>		
<u>Chapître I</u> : Dérivés nitrés de l'acide phénoxya- cétique.....	-	20
<u>Chapître II</u> : Recherches personnelles sur les dé- rivés trinitrés de l'acide phénoxyacétique .	-	26
<u>Chapître III</u> : Dérivés aminés de l'acide phénoxya- cétique	-	33
 <u>3ème PARTIE.</u>		
<u>Chapître I</u> : Dérivés halogénés de l'acide phéno- xyacétique	-	37
<u>Chapître II</u> : Les dérivés de l'acide phénoxyacé- tique agents de croissance végétale	-	44
<u>Chapître III</u> : Autres usages des dérivés de l'aci- de phénoxyacétique.	-	50
 Remarques sur la toxicité de l'acide phénoxyacétique	-	51
 Conclusions générales	-	53
 Bibliographie	-	55

Vu
et permis d'imprimer
Le Recteur de
l'Académie de PARIS
J. SARRAILH

PARIS, le 10 Février 1951

Vu le doyen

F. FABRE

